

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA



PARTE PRIMA

Roma - Mercoledì, 24 giugno 2026

**SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI**

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 691 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Prima**, oltre alla **Serie Generale**, pubblica cinque **Serie speciali**, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:

1ª Serie speciale: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)

2ª Serie speciale: Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)

3ª Serie speciale: Regioni (pubblicata il sabato)

4ª Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)

5ª Serie speciale: Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda**, "Foglio delle inserzioni", è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura di pubblicazione degli atti in *Gazzetta Ufficiale*, le Amministrazioni sono pregate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: gazzettaufficiale@giustiziacert.it, curando che, nella nota cartacea di trasmissione, siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).

Nel caso non si disponga ancora di PEC, e fino all'adozione della stessa, sarà possibile trasmettere gli atti a: gazzettaufficiale@giustizia.it

SOMMARIO

DECRETI PRESIDENZIALI

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA
23 aprile 2026.

Modifica del decreto del Presidente della Repubblica 30 dicembre 2025, con il quale è stata autorizzata l'emissione di carte-valori postali commemorative e celebrative per l'anno 2026. (26A03163). Pag. 1

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

Ministero dell'agricoltura, della sovranità
alimentare e delle foreste

DECRETO 9 giugno 2026.

Modifica dell'allegato XI del decreto 23 dicembre 2022, recante «Disposizioni nazionali di applicazione del regolamento (UE) 2021/2115 del Parlamento europeo e del Consiglio del 2 dicembre 2021, per quanto concerne i pagamenti diretti». (26A03136). Pag. 2

DECRETO 12 giugno 2026.

Conferma dell'incarico al Consorzio per la tutela e la valorizzazione dell'olio extravergine di oliva a DOP Dauno - Consorzio Daunia Verde a svolgere le funzioni di cui all'articolo 53 della legge 24 aprile 1998, n. 128, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526 per la DOP «Dauno». (26A03089). Pag. 4

DECRETO 12 giugno 2026.

Conferma dell'incarico al Consorzio tutela Provolone Valpadana a svolgere le funzioni di cui all'articolo 53 della legge 24 aprile 1998, n. 128, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526 per la DOP «Provolone Valpadana». (26A03090). Pag. 5



**Ministero dell'ambiente
e della sicurezza energetica**

DECRETO 7 maggio 2026.

Attuazione delle direttive delegate della Commissione europea 2025/1802/UE, 2025/2363/UE e 2025/2364/UE dell'8 settembre 2025 mediante modifica dell'allegato III del decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 27 sulla restrizione dell'uso di determinate sostanze pericolose nelle apparecchiature elettriche ed elettroniche. (26A03088). *Pag. 7*

**Ministero dell'economia
e delle finanze**

DECRETO 1° giugno 2026.

Assegnazione del fondo a favore delle amministrazioni centrali dello Stato, per assicurare il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese agli interventi del Ministero del turismo. (26A03135) *Pag. 12*

**Ministero delle imprese
e del made in Italy**

DECRETO 26 maggio 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «Don Chisciotte società cooperativa sociale O.n.l.u.s.», in Pistoia e nomina del commissario liquidatore. (26A02851) *Pag. 19*

DECRETO 26 maggio 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «Falco Group - società cooperativa in liquidazione», in Bari e nomina del commissario liquidatore. (26A02852) *Pag. 19*

DECRETO 26 maggio 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «GMastroianni società cooperativa», in Bracciano e nomina del commissario liquidatore. (26A02853) *Pag. 20*

DECRETO 8 giugno 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «Transervice società cooperativa», in Terni e nomina del commissario liquidatore. (26A03054) *Pag. 21*

DECRETO 8 giugno 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «Vita Serena - società cooperativa sociale a responsabilità limitata in breve «Vita Serena - cooperativa sociale a r.l.»», in Pescara e nomina del commissario liquidatore. (26A03055) *Pag. 22*

DECRETO 8 giugno 2026.

Sostituzione del commissario liquidatore della «Glass e Management Italia società cooperativa in liquidazione», in Roma, in liquidazione coatta amministrativa. (26A03056) *Pag. 23*

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

Agenzia italiana del farmaco

DETERMINA 4 giugno 2026.

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di rilzabrutinib, «Wayrilz». (Determina n. 764/2026). (26A03137) *Pag. 24*

DETERMINA 4 giugno 2026.

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di ranibizumab, «Ranluspec». (Determina n. 765/2026). (26A03138) *Pag. 26*

DETERMINA 4 giugno 2026.

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di denosumab, «Ponlimsi». (Determina n. 766/2026). (26A03139) *Pag. 29*

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 39. (Determina n. 819/2026). (26A03201) *Pag. 31*

DETERMINA 17 giugno 2026.

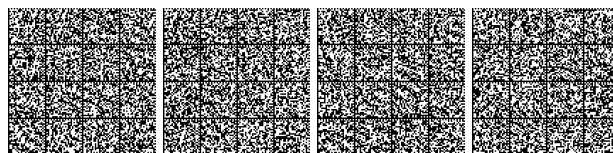
Aggiornamento della Nota AIFA 74. (Determina n. 820/2026). (26A03202) *Pag. 37*

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 97. (Determina n. 821/2026). (26A03203) *Pag. 45*

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 99. (Determina n. 822/2026). (26A03204) *Pag. 63*



ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI**Agenzia italiana del farmaco**

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Plavix». (26A03140). *Pag.* 75

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Aerius». (26A03141) *Pag.* 75

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Effimia» (26A03142) *Pag.* 76

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Fluimucil mucolitico». (26A03143) *Pag.* 76

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Pantorc» (26A03144) *Pag.* 77

Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di piperacillina/tazobactam, «Piperacillina/Tazobactam Hikma». (26A03164)..... *Pag.* 77

Revoca, su rinuncia, dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Hederix Plan» (26A03165)..... *Pag.* 79

Istituto nazionale di statistica

Indici dei prezzi al consumo per le famiglie di operai e impiegati, relativi al mese di maggio 2026, che si pubblicano ai sensi dell'articolo 81 della legge 27 luglio 1978, n. 392 (Disciplina delle locazioni di immobili urbani), ed ai sensi dell'articolo 54 della legge del 27 dicembre 1997, n. 449 (Misure per la stabilizzazione della finanza pubblica). (26A03169)..... *Pag.* 79

Ministero del lavoro e delle politiche sociali

Approvazione delle modifiche allo statuto adottate dal consiglio di amministrazione dell'Ente nazionale di previdenza per gli addetti e gli impiegati in agricoltura, in data 10 dicembre 2025. (26A03166) *Pag.* 80

Approvazione delle modifiche allo statuto adottate dall'Assemblea nazionale dei delegati dell'Ente nazionale di previdenza e assistenza veterinari, in data 30 novembre 2025. (26A03167) *Pag.* 80

Approvazione delle modifiche al regolamento per le elezioni dei delegati provinciali adottate dall'Assemblea nazionale dei delegati dell'Ente nazionale di previdenza e assistenza veterinari, con delibera n. 3/IIAN in data 30 novembre 2025. (26A03168) *Pag.* 80





DECRETI PRESIDENZIALI

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA 23 aprile 2026.

Modifica del decreto del Presidente della Repubblica 30 dicembre 2025, con il quale è stata autorizzata l'emissione di carte-valori postali commemorative e celebrative per l'anno 2026.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visto l'art. 32 del testo unico delle disposizioni legislative in materia postale, di bancoposta e di telecomunicazioni, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 29 marzo 1973, n. 156;

Visto l'art. 213 del regolamento di esecuzione dei libri I e II del codice postale e delle telecomunicazioni (norme generali e servizi delle corrispondenze e dei pacchi), approvato con decreto del Presidente della Repubblica 29 maggio 1982, n. 655;

Vista la legge 12 gennaio 1991, n. 13;

Vista la legge 14 gennaio 1994, n. 20, e successive modificazioni;

Visto il decreto legislativo 22 luglio 1999, n. 261, e successive modificazioni;

Visto il decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, e successive modificazioni;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;

Visto il decreto-legge 16 maggio 2008, n. 85, convertito, con modificazioni, dalla legge 14 luglio 2008, n. 121;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 30 ottobre 2023, n. 174, recante il «Regolamento di organizzazione del Ministero delle imprese e del made in Italy»;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 30 dicembre 2025, con il quale è stata autorizzata l'emissione di carte-valori postali commemorative e celebrative per l'anno 2026, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 59 del 12 marzo 2026;

Preso atto delle note prot. n. 3432 dell'11 febbraio 2026, n. 3865 del 17 febbraio 2026 e n. 8321 dell'8 aprile 2026, con le quali, in merito ai francobolli commemorativi di San Francesco d'Assisi, è stata concordata l'emissione congiunta con lo Stato Città del Vaticano, la Repubblica di San Marino e il Sovrano militare Ordine di Malta;

Riconosciuta l'opportunità di modificare l'emissione dedicata a San Francesco d'Assisi, autorizzata con il citato decreto del Presidente della Repubblica 30 dicembre 2025;

Vista la deliberazione del Consiglio dei ministri, adottata nella riunione del 22 aprile 2026;

Sulla proposta del Ministro delle imprese e del made in Italy;

Decreta:

Art. 1.

1. All'art. 1, comma 1, del decreto del Presidente della Repubblica 30 dicembre 2025 recante «Autorizzazione all'emissione di carte-valori postali commemorative e celebrative per l'anno 2026», la lettera g) è sostituita dalla seguente:

g) francobolli commemorativi di San Francesco d'Assisi, nell'800° anniversario della scomparsa, emissione congiunta con lo Stato Città del Vaticano, la Repubblica di San Marino e il Sovrano militare Ordine di Malta, e del Cantico delle Creature.

Il presente decreto è inviato alla Corte dei conti per la registrazione e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Dato a Roma, addì 23 aprile 2026

MATTARELLA

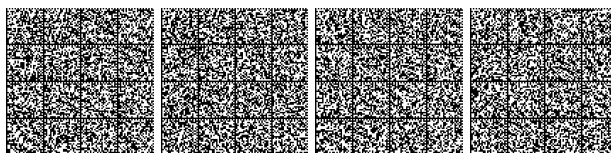
MELONI, *Presidente del Consiglio dei ministri*

URSO, *Ministro delle imprese e del made in Italy*

Registrato alla Corte dei conti il 18 maggio 2026

Ufficio di controllo sugli atti MIMIT - MASAF - MT, n. 769

26A03163



DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELL'AGRICOLTURA, DELLA SOVRANITÀ ALIMENTARE E DELLE FORESTE

DECRETO 9 giugno 2026.

Modifica dell'allegato XI del decreto 23 dicembre 2022, recante «Disposizioni nazionali di applicazione del regolamento (UE) 2021/2115 del Parlamento europeo e del Consiglio del 2 dicembre 2021, per quanto concerne i pagamenti diretti».

IL MINISTRO DELL'AGRICOLTURA,
DELLA SOVRANITÀ ALIMENTARE
E DELLE FORESTE

E

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il regolamento (UE) 2021/2115 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 2 dicembre 2021, recante norme sul sostegno ai piani strategici che gli Stati membri devono redigere nell'ambito della politica agricola comune (Piani strategici della PAC) e finanziati dal Fondo europeo agricolo di garanzia (FEAGA) e dal Fondo europeo agricolo per lo sviluppo rurale (FEASR) e che abroga i regolamenti (UE) n. 1305/2013 e n. 1307/2013;

Visto il regolamento (UE) 2021/2116 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 2 dicembre 2021, sul finanziamento, sulla gestione e sul monitoraggio della politica agricola comune e che abroga il regolamento (UE) n. 1306/2013;

Visto il regolamento di esecuzione (UE) 2022/1173 della Commissione, del 31 maggio 2022, recante modalità di applicazione del regolamento (UE) 2021/2116 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda il sistema integrato di gestione e di controllo nella politica agricola comune;

Vista la decisione di esecuzione C(2022) 8645 del 2 dicembre 2022 della Commissione di approvazione del Piano strategico della PAC 2023-2027 dell'Italia, di cui al titolo V, capo II, del regolamento (UE) 2021/2115, redatto in conformità dell'allegato del regolamento di esecuzione (UE) 2021/2290 a norma del medesimo regolamento e inviato alla Commissione europea mediante il sistema elettronico per lo scambio sicuro di informazioni denominato «SFC2021»;

Vista la decisione di esecuzione della Commissione C(2023) 6990 del 23 ottobre 2023, che approva la modifica del Piano strategico della PAC 2023-2027 dell'Italia ai fini del sostegno finanziato dal Fondo europeo agricolo di garanzia e dal Fondo europeo agricolo per lo sviluppo rurale, in virtù della quale, per quanto riguarda l'eco schema 1, livello 1, «Riduzione dell'antimicrobico resistenza», è prevista, sulla base della valutazione dell'andamento del consumo di antibiotico e/o della adesione degli allevamenti all'intervento, una «clausola di revisione» allo scopo di adattare - a partire dall'anno di domanda 2024 - le percentuali di riduzione e/o il baseline dell'intervento, allo scopo di mantenere una ampia platea di beneficiari coinvolta nel processo di riduzione del consumo di antibiotico;

Visto l'art. 4, comma 3, della legge 29 dicembre 1990, n. 428, concernente «Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee», con il quale si dispone che il Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, nell'ambito di propria competenza, provvede con decreto all'applicazione nel territorio nazionale dei regolamenti e delle decisioni emanati dalla Comunità europea;

Visto l'art. 3 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, recante «Definizione ed ampliamento delle attribuzioni della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano ed unificazione, per le materie ed i compiti di interesse comune delle regioni, delle province e dei comuni, con la Conferenza Stato - città ed autonomie locali»;

Visto il decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 23 dicembre 2022, recante «Disposizioni nazionali di applicazione del regolamento (UE) 2021/2115 del Parlamento europeo e del Consiglio del 2 dicembre 2021 per quanto concerne i pagamenti diretti» e in particolare l'art. 3, comma 1, lettera h), e gli articoli 16, 17 e 19;

Visto il decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 30 marzo 2023, recante modifiche dei decreti del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 23 dicembre 2022 e 9 marzo 2023 e, in particolare, l'art. 4 che modifica l'art. 17 del decreto ministeriale 23 dicembre 2022;

Visto il decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 4 agosto 2023, recante «Disposizioni nazionali di applicazione del regolamento (UE) 2021/2116 del Parlamento europeo e del Consiglio del 2 dicembre 2021 per quanto concerne i controlli relativi agli interventi basati sulla superficie o basati sugli animali del Piano strategico della PAC, soggetti al Sistema integrato di gestione e controllo (SIGC) compresi quelli di condizionalità e di ammissibilità»;

Visto il decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 27 settembre 2023, recante «Disposizioni integrative per taluni interventi di sostegno accoppiato al reddito del Piano strategico PAC 2023-2027 e precisazioni in merito alla densità di bestiame al pascolo adeguata alla conservazione del prato permanente e alla coltivazione della canapa»;

Visto il decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 15 dicembre 2023, recante «Modifica all'art. 17 "pagamento per la riduzione dell'antimicrobico resistenza e per il benessere animale" e all'art. 19 "pagamento per la salvaguardia di olivi di interesse paesaggistico" del decreto ministeriale 23 dicembre 2022 recante disposizioni nazionali di applicazione del regolamento (UE) 2021/2115 del Parlamento europeo e del Consiglio del 2 dicembre 2021 per quanto concerne i pagamenti diretti» e, in particolare, l'art. 1, comma 2, che all'art. 17 del decreto ministeriale 23 dicembre 2022 in-



introduce il comma 2-*sexies* che prevede, in coerenza con la disciplina dell'eco schema 1, livello 1, del Piano Strategico della PAC, a partire dall'anno di domanda 2024, sulla base della valutazione dell'andamento del consumo degli antimicrobici veterinari, l'adeguamento delle percentuali di riduzione e/o il baseline dell'intervento, da effettuarsi con decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste e del Ministro della salute, sulla base di criteri oggettivi desumibili dalla citata attività di valutazione e previo parere del Comitato tecnico scientifico benessere animale (CTSBA) istituito dall'art. 10 del decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste e del Ministro della salute 2 agosto 2022;

Visto il decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste e del Ministro della salute 2 agosto 2024 recante «Adeguamento delle percentuali di riduzione e/o della baseline dall'eco-schema 1 "Pagamento per la riduzione dell'antimicrobico resistenza e per il benessere animale" ai sensi dell'art. 17, comma 2-*sexies*, del decreto ministeriale 23 dicembre 2022» che al decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 23 dicembre 2022 sostituisce la lettera a) dell'art. 17 e aggiunge l'allegato XI;

Visto il decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 10 marzo 2025, recante «Modifica agli articoli 17 e 30 del decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 23 dicembre 2022, relativi rispettivamente all'eco-schema 1 "Pagamento per la riduzione dell'antimicrobico resistenza e per il benessere animale" e al "Sostegno accoppiato al reddito per pomodoro da trasformazione" e modifica all'art. 4 del decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 23 dicembre 2024, recante "Modalità di attuazione del regolamento di esecuzione (UE) 2024/2675 della Commissione del 10 ottobre 2024 che prevede un sostegno finanziario di emergenza per i settori agricoli colpiti da eventi climatici avversi"», come rettificato con decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 2 aprile 2025;

Considerato che sono emerse criticità per la filiera suinicola ai fini del pagamento del premio previsto dall'eco-schema 1, livello 1, per la mancanza di una soglia specifica per i suini dallo svezzamento fino a settanta giorni, nonché in ragione del fatto che in alcune razze bovine della linea vacca-vitello l'utilizzo di trattamenti farmacologici e di antimicrobici è strettamente correlato alle problematiche durante il parto e non è equiparabile a quello utilizzato per le fattrici di altre razze da carne comunemente impiegate nella linea vacca-vitello;

Considerata l'analogia del ciclo di allevamento della categoria Carne misto con Carne altro, come riportato nello scambio di comunicazioni intervenuto tra il Ministero dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste e il responsabile del sistema informativo di categorizzazione degli allevamenti in base al rischio ClassyFarm di cui alla nota acquisita al protocollo MASAF n. 0114913 del 9 marzo 2026;

Ritenuto necessario, al fine di superare le criticità rilevate, determinare una soglia per i suini dallo svezzamento fino a settanta giorni, individuare una nuova soglia per i bovini della linea vacca vitello ed equiparare la soglia dei bovini Carne Altro con la soglia bovini Carne misto;

Acquisito il parere del Comitato tecnico scientifico benessere animale (CTSBA) espresso nella seduta del 15 dicembre 2025;

Considerato che le nuove soglie per ogni indirizzo produttivo consentono il coinvolgimento di un'ampia platea nel processo di riduzione del consumo di antibiotico e una maggiore riduzione dello stesso consumo a livello nazionale, come condiviso dal CTSBA;

Decreta:

Art. 1.

1. La tabella dell'allegato XI del decreto del Ministro dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste 23 dicembre 2022 è sostituita dalla seguente:

Specie	Orientamento produttivo	Soglia
Bovina	Latte	3
Bovina	Linea Vacca Vitello	3
Bovina	Carne Rossa	5
Bovina	Misto	3
Bovina	Carne (Altro)	3
Bovina	Carne Bianca	44
Suina	Ingrasso	9
Suina	Ciclo Aperto	20
Suina	Ciclo Chiuso	12
Suina	Svezzamento	70
Ovina	Latte	0,7
Ovina	Misto	0,4
Ovina	Carne	0,1
Bufalina	Latte	0,7
Bufalina	Misto	0,7
Bufalina	Carne	0,1
Caprina	Misto	0,1
Caprina	Latte	1
Caprina	Carne	0,1

Il presente decreto è trasmesso agli organi di controllo per la registrazione e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 9 giugno 2026

*Il Ministro dell'agricoltura,
della sovranità alimentare
e delle foreste*
LOLLOBRIGIDA

Il Ministro della salute
SCHILLACI

26A03136



DECRETO 12 giugno 2026.

Conferma dell'incarico al Consorzio per la tutela e la valorizzazione dell'olio extravergine di oliva a DOP Dauno - Consorzio Daunia Verde a svolgere le funzioni di cui all'articolo 53 della legge 24 aprile 1998, n. 128, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526 per la DOP «Dauno».

IL DIRIGENTE DELLA PQA I
DELLA DIREZIONE GENERALE PER LA PROMOZIONE
DELLA QUALITÀ AGROALIMENTARE

Visto il regolamento (UE) n. 2024/1143 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 aprile 2024, relativo alle indicazioni geografiche dei vini, delle bevande spiritose e dei prodotti agricoli, nonché alle specialità tradizionali garantite e alle indicazioni facoltative di qualità per i prodotti agricoli, che modifica i regolamenti (UE) n. 1308/2013, (UE) n. 2019/787 e (UE) n. 2019/1753 e che abroga il regolamento (UE) n. 1151/2012;

Visto in particolare l'art. 22 del regolamento (UE) n. 2024/1143 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 aprile 2024, che istituisce il registro delle indicazioni geografiche protette di vini, delle bevande spiritose e dei prodotti agricoli dell'Unione;

Viste, inoltre, le premesse sulle quali è fondato il predetto regolamento e, in particolare, quelle relative alle esigenze dei consumatori che, chiedendo qualità e prodotti tradizionali, determinano una domanda di prodotti agricoli o alimentari con caratteristiche specifiche riconoscibili, in particolare modo quelle connesse all'origine geografica;

Considerato che tali esigenze possono essere soddisfatte dai consorzi di tutela che, in quanto costituiti dai soggetti direttamente coinvolti nella filiera produttiva, hanno un'esperienza specifica ed una conoscenza approfondita delle caratteristiche del prodotto;

Visto il regolamento di esecuzione (UE) 2025/26 della Commissione, del 30 ottobre 2024, che reca modalità di applicazione del regolamento (UE) 2024/1143 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le registrazioni, le modifiche, le cancellazioni, l'applicazione della protezione, l'etichettatura e la comunicazione delle indicazioni geografiche e delle caratteristiche tradizionali garantite, che modifica il regolamento di esecuzione (UE) 2019/34 per quanto riguarda le indicazioni geografiche nel settore vitivinicolo e che abroga i regolamenti di esecuzione (UE) n. 668/2014 e (UE) 2021/1236;

Vista la legge 24 aprile 1998, n. 128, recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dalla appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - legge comunitaria 1995 - 1997;

Visto in particolare l'art. 53 della citata legge n. 128 del 1998, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526, che individua le funzioni per l'esercizio delle quali i consorzi di tutela delle

DOP, delle IGP e delle STG possono ricevere, mediante provvedimento di riconoscimento, l'incarico corrispondente dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali;

Visto il decreto ministeriale 12 aprile 2000, n. 61413 e successive modificazioni ed integrazioni, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 97 del 27 aprile 2000, recante «Disposizioni generali relative ai requisiti di rappresentatività dei consorzi di tutela delle denominazioni di origine protette (DOP) e delle indicazioni geografiche protette (IGP)», emanato dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali in attuazione dell'art. 14, comma 17, della citata legge n. 526 del 1999;

Visto il decreto ministeriale 12 aprile 2000, n. 61414 e successive modificazioni ed integrazioni, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 97 del 27 aprile 2000, recante «Individuazione dei criteri di rappresentanza negli organi sociali dei consorzi di tutela delle denominazioni di origine protette (DOP) e delle indicazioni geografiche protette (IGP)», emanato dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali in attuazione dell'art. 14, comma 17, della citata legge n. 526 del 1999;

Visto il decreto 12 settembre 2000, n. 410, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 9 del 12 gennaio 2001 - con il quale, in attuazione dell'art. 14, comma 16, della legge n. 526/1999, è stato adottato il regolamento concernente la ripartizione dei costi derivanti dalle attività dei consorzi di tutela delle DOP e delle IGP incaricati dal Ministero;

Visto il decreto 12 ottobre 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 272 del 21 novembre 2000, con il quale, conformemente alle previsioni dell'art. 14, comma 15, lettera d) sono state impartite le direttive per la collaborazione dei consorzi di tutela delle DOP e delle IGP con l'Ispettorato centrale repressione frodi, ora Ispettorato centrale della tutela della qualità e repressione frodi dei prodotti agroalimentari (ICQRF), nell'attività di vigilanza;

Visto il decreto legislativo 19 novembre 2004 n. 297, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 293 del 15 dicembre 2004, recante «disposizioni sanzionatorie in applicazione del regolamento (CEE) n. 2081/92, relativo alla protezione delle indicazioni geografiche e delle denominazioni di origine dei prodotti agricoli e alimentari»;

Visto il decreto dipartimentale 12 maggio 2010, n. 7422, recante disposizioni generali in materia di verifica delle attività istituzionali attribuite ai consorzi di tutela;

Visto il decreto dipartimentale dell'11 febbraio 2025, recante la procedura per il riconoscimento degli agenti vigilatori dei consorzi di tutela delle indicazioni geografiche dei prodotti agricoli, dei vini e delle bevande spiritose;



Visto il regolamento (CE) n. 2325 della Commissione del 24 novembre 1997, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Comunità europea L. 322 del 25 novembre 1997, con il quale è stata registrata la denominazione di origine protetta «Dauno»;

Visto il decreto ministeriale del 26 aprile 2002, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 138 del 14 giugno 2002, successivamente confermato, con il quale è stato attribuito per un triennio al Consorzio per la tutela e la valorizzazione dell'olio extravergine di oliva a DOP Dauno - Consorzio Daunia Verde il riconoscimento e l'incarico a svolgere le funzioni di cui all'art. 53 della legge 24 aprile 1998, n. 128, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526, per la DOP «Dauno»;

Visto l'art. 7 del decreto ministeriale del 12 aprile 2000, n. 61413 e successive modificazioni ed integrazioni citato, recante disposizioni generali relative ai requisiti di rappresentatività dei consorzi di tutela delle DOP e delle IGP che individua la modalità per la verifica della sussistenza del requisito della rappresentatività, effettuata con cadenza triennale, dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali;

Considerato che la condizione richiesta dall'art. 5 del decreto ministeriale del 12 aprile 2000, n. 61413 e successive modificazioni ed integrazioni sopra citato, relativa ai requisiti di rappresentatività dei consorzi di tutela, è soddisfatta in quanto il Ministero ha verificato che la partecipazione, nella compagine sociale, dei soggetti appartenenti alla categoria «olivicoltori» nella filiera «grassi (oli)» individuata all'art. 4, lett. d) del medesimo decreto, rappresenta almeno i 2/3 della produzione controllata dall'organismo di controllo nel periodo significativo di riferimento;

Considerato che tale verifica è stata eseguita sulla base delle dichiarazioni presentate dal Consorzio per la tutela e la valorizzazione dell'olio extravergine di oliva a DOP Dauno Consorzio Daunia Verde con comunicazione pervenuta per mezzo di posta elettronica certificata in data 29 maggio 2026, acquisita agli atti dell'Ufficio PQA I in pari data con n. 260200, e dell'attestazione rilasciata dall'organismo di controllo autorizzato a svolgere le attività di controllo sulla DOP «Dauno», RINA Agrifood S.p.a., con comunicazione pervenuta per mezzo di posta elettronica certificata in data 9 aprile 2026, acquisita agli atti dell'Ufficio PQA I in pari data con n. 166184;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche, ed in particolare l'art. 16, lettera d);

Ritenuto pertanto necessario procedere alla conferma dell'incarico al Consorzio per la tutela e la valorizzazione dell'olio extravergine di oliva a DOP Dauno - Consorzio Daunia Verde a svolgere le funzioni indicate all'art. 53 della citata legge n. 128 del 1998, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526, per la DOP «Dauno»;

Decreta:

Articolo unico

1. È confermato per un triennio l'incarico concesso con il decreto ministeriale 26 aprile 2002, successivamente confermato, al Consorzio per la tutela e la valorizzazione dell'olio extravergine di oliva a DOP Dauno - Consorzio Daunia Verde, con sede legale in via Valentini Vista Franco n. 1 - 71121 Foggia, a svolgere le funzioni di cui di cui all'art. 53 della legge 24 aprile 1998 n. 128, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526, per la DOP «Dauno».

2. Il predetto incarico, che comporta l'obbligo delle prescrizioni indicate nel decreto ministeriale 26 aprile 2002 e nel presente decreto, può essere sospeso con provvedimento motivato e revocato nel caso di perdita dei requisiti previsti dall'art. 53 della legge 24 aprile 1998, n. 128 e successive modificazioni ed integrazioni e dei requisiti previsti dai decreti ministeriali 12 aprile 2000, n. 61413 e 61414 e successive modificazioni ed integrazioni.

Il presente decreto è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana ed entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione.

Roma, 12 giugno 2026

Il dirigente: GASPARRI

26A03089

DECRETO 12 giugno 2026.

Conferma dell'incarico al Consorzio tutela Provolone Valpadana a svolgere le funzioni di cui all'articolo 53 della legge 24 aprile 1998, n. 128, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526 per la DOP «Provolone Valpadana».

IL DIRIGENTE DELLA PQA I

DELLA DIREZIONE GENERALE PER LA PROMOZIONE
DELLA QUALITÀ AGROALIMENTARE

Visto il regolamento (UE) n. 2024/1143 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 aprile 2024, relativo alle indicazioni geografiche dei vini, delle bevande spiritose e dei prodotti agricoli, nonché alle specialità tradizionali garantite e alle indicazioni facoltative di qualità per i prodotti agricoli, che modifica i regolamenti (UE) n. 1308/2013, (UE) n. 2019/787 e (UE) n. 2019/1753 e che abroga il regolamento (UE) n. 1151/2012;

Visto in particolare l'art. 22 del regolamento (UE) n. 2024/1143 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 aprile 2024, che istituisce il registro delle indicazioni geografiche protette di vini, delle bevande spiritose e dei prodotti agricoli dell'Unione;



Viste, inoltre, le premesse sulle quali è fondato il predetto regolamento e, in particolare, quelle relative alle esigenze dei consumatori che, chiedendo qualità e prodotti tradizionali, determinano una domanda di prodotti agricoli o alimentari con caratteristiche specifiche riconoscibili, in particolare modo quelle connesse all'origine geografica;

Considerato che tali esigenze possono essere soddisfatte dai consorzi di tutela che, in quanto costituiti dai soggetti direttamente coinvolti nella filiera produttiva, hanno un'esperienza specifica ed una conoscenza approfondita delle caratteristiche del prodotto;

Visto il regolamento di esecuzione (UE) 2025/26 della Commissione, del 30 ottobre 2024, che reca modalità di applicazione del regolamento (UE) 2024/1143 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le registrazioni, le modifiche, le cancellazioni, l'applicazione della protezione, l'etichettatura e la comunicazione delle indicazioni geografiche e delle caratteristiche tradizionali garantite, che modifica il regolamento di esecuzione (UE) 2019/34 per quanto riguarda le indicazioni geografiche nel settore vitivinicolo e che abroga i regolamenti di esecuzione (UE) n. 668/2014 e (UE) 2021/1236;

Vista la legge 24 aprile 1998, n. 128, recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dalla appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - legge comunitaria 1995 - 1997;

Visto in particolare l'art. 53 della citata legge n. 128 del 1998, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526, che individua le funzioni per l'esercizio delle quali i consorzi di tutela delle DOP, delle IGP e delle STG possono ricevere, mediante provvedimento di riconoscimento, l'incarico corrispondente dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali;

Visto il decreto ministeriale 12 aprile 2000, n. 61413 e successive modificazioni ed integrazioni, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 97 del 27 aprile 2000, recante «Disposizioni generali relative ai requisiti di rappresentatività dei consorzi di tutela delle denominazioni di origine protette (DOP) e delle indicazioni geografiche protette (IGP)», emanato dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali in attuazione dell'art. 14, comma 17, della citata legge n. 526 del 1999;

Visto il decreto ministeriale 12 aprile 2000, n. 61414 e successive modificazioni ed integrazioni, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 97 del 27 aprile 2000, recante «Individuazione dei criteri di rappresentanza negli organi sociali dei consorzi di tutela delle denominazioni di origine protette (DOP) e delle indicazioni geografiche protette (IGP)», emanato dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali in attuazione dell'art. 14, comma 17, della citata legge n. 526 del 1999;

Visto il decreto 12 settembre 2000, n. 410, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 9 del 12 gennaio 2001, con il quale, in attuazione dell'art. 14, comma 16, della legge n. 526/1999, è stato adottato il regolamento concernente la ripartizione dei costi derivanti dalle attività dei consorzi di tutela delle DOP e delle IGP incaricati dal Ministero;

Visto il decreto 12 ottobre 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 272 del 21 novembre 2000, con il quale, conformemente alle previsioni dell'art. 14, comma 15, lettera d) sono state impartite le direttive per la collaborazione dei consorzi di tutela delle DOP e delle IGP con l'Ispettorato centrale repressione frodi, ora Ispettorato Centrale della tutela della qualità e repressione frodi dei prodotti agroalimentari (ICQRF), nell'attività di vigilanza;

Visto il decreto legislativo 19 novembre 2004, n. 297, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 293 del 15 dicembre 2004, recante «disposizioni sanzionatorie in applicazione del regolamento (CEE) n. 2081/92, relativo alla protezione delle indicazioni geografiche e delle denominazioni di origine dei prodotti agricoli e alimentari»;

Visto il decreto dipartimentale 12 maggio 2010, n. 7422 recante disposizioni generali in materia di verifica delle attività istituzionali attribuite ai consorzi di tutela;

Visto il decreto dipartimentale dell'11 febbraio 2025, recante la procedura per il riconoscimento degli agenti vigilatori dei consorzi di tutela delle indicazioni geografiche dei prodotti agricoli, dei vini e delle bevande spiritose;

Visto il regolamento (CE) n. 1107 della Commissione del 12 giugno 1996 e successive modificazioni ed integrazioni, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Comunità europea L. 148 del 21 giugno 1996, con il quale è stata registrata la denominazione di origine protetta «Provolone Valpadana»;

Visto il decreto ministeriale del 26 aprile 2002, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2002, successivamente confermato, con il quale è stato attribuito per un triennio al Consorzio tutela Provolone Valpadana il riconoscimento e l'incarico a svolgere le funzioni di cui all'art. 53 della legge 24 aprile 1998, n. 128, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526, per la DOP «Provolone Valpadana»;

Visto l'art. 7 del decreto ministeriale del 12 aprile 2000, n. 61413 e successive modificazioni ed integrazioni citato, recante disposizioni generali relative ai requisiti di rappresentatività dei consorzi di tutela delle DOP e delle IGP che individua la modalità per la verifica della sussistenza del requisito della rappresentatività, effettuata con cadenza triennale, dal Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali;



Considerato che la condizione richiesta dall'art. 5 del decreto ministeriale del 12 aprile 2000, n. 61413 e successive modificazioni ed integrazioni sopra citato, relativa ai requisiti di rappresentatività dei Consorzi di tutela, è soddisfatta in quanto il Ministero ha verificato che la partecipazione, nella compagine sociale, dei soggetti appartenenti alla categoria «caseifici» nella filiera «formaggi stagionati» individuata all'art. 4, lett. a) del medesimo decreto, rappresenta almeno i 2/3 della produzione controllata dall'organismo di controllo nel periodo significativo di riferimento;

Considerato che tale verifica è stata eseguita sulla base delle dichiarazioni presentate dal Consorzio tutela Provolone Valpadana con comunicazione pervenuta per mezzo di posta elettronica certificata in data 27 marzo 2026, acquisita agli atti dell'Ufficio PQA I in pari data con n. 148873, e dell'attestazione rilasciata dall'organismo di controllo autorizzato a svolgere le attività di controllo sulla DOP «Provolone Valpadana», CSQA Certificazioni S.r.l., con comunicazione pervenuta per mezzo di posta elettronica certificata in data 10 aprile 2026, acquisita agli atti dell'Ufficio PQA I in pari data con n. 169434;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche, ed in particolare l'art. 16, lettera d);

Ritenuto pertanto necessario procedere alla conferma dell'incarico al Consorzio tutela Provolone Valpadana a svolgere le funzioni indicate all'art. 53 della citata legge n. 128 del 1998, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526, per la DOP «Provolone Valpadana»;

Decreta:

Articolo unico

1. È confermato per un triennio l'incarico concesso con il decreto ministeriale 26 aprile 2002, successivamente confermato, al Consorzio tutela Provolone Valpadana, con sede legale in piazza Marconi n. 3 - 26100 Cremona, a svolgere le funzioni di cui di cui all'art. 53 della legge 24 aprile 1998, n. 128, come modificato dall'art. 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526, per la DOP «Provolone Valpadana».

2. Il predetto incarico, che comporta l'obbligo delle prescrizioni indicate nel decreto ministeriale 26 aprile 2002 e nel presente decreto, può essere sospeso con provvedimento motivato e revocato nel caso di perdita dei requisiti previsti dall'art. 53 della legge 24 aprile 1998, n. 128 e successive modificazioni ed integrazioni e dei requisiti previsti dai decreti ministeriali 12 aprile 2000, n. 61413 e 61414 e successive modificazioni ed integrazioni.

Il presente decreto è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana ed entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione.

Roma, 12 giugno 2026

Il dirigente: GASPARRI

26A03090

MINISTERO DELL'AMBIENTE E DELLA SICUREZZA ENERGETICA

DECRETO 7 maggio 2026.

Attuazione delle direttive delegate della Commissione europea 2025/1802/UE, 2025/2363/UE e 2025/2364/UE dell'8 settembre 2025 mediante modifica dell'allegato III del decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 27 sulla restrizione dell'uso di determinate sostanze pericolose nelle apparecchiature elettriche ed elettroniche.

IL MINISTRO DELL'AMBIENTE E DELLA SICUREZZA ENERGETICA

Vista la direttiva 2011/65/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 giugno 2011, sulla restrizione dell'uso di determinate sostanze pericolose nelle apparecchiature elettriche ed elettroniche;

Visto il decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 27, recante «Attuazione della direttiva 2011/65/UE sulla restrizione dell'uso di determinate sostanze pericolose nelle apparecchiature elettriche ed elettroniche»;

Visto, in particolare, l'art. 22 del decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 27, che prevede che all'aggiornamento e alla modifica delle disposizioni degli allegati al medesimo decreto, derivanti da aggiornamenti e modifiche della direttiva 2011/65/UE, si provvede con decreto del Ministero dell'ambiente e della sicurezza energetica;

Visto il decreto legislativo 14 marzo 2014, n. 49, recante «Attuazione della direttiva 2012/19/UE sui rifiuti delle apparecchiature elettriche ed elettroniche (RAEE)»;

Viste le direttive delegate della Commissione europea 2025/1802/UE, 2025/2363/UE e 2025/2364/UE dell'8 settembre 2025, che modificano, adattandolo al progresso tecnico, l'allegato III della direttiva 2011/65/UE, introducendo specifiche esenzioni al divieto di utilizzo del piombo in saldature ad alta temperatura di fusione, nei componenti di vetro o di ceramica e come elemento di lega nell'acciaio, nell'alluminio e nel rame;

Ritenuta la necessità di attuare le richiamate direttive delegate 2025/1802/UE, 2025/2363/UE e 2025/2364/UE, provvedendo, a tal fine, a modificare l'allegato III al decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 27;

Decreta:



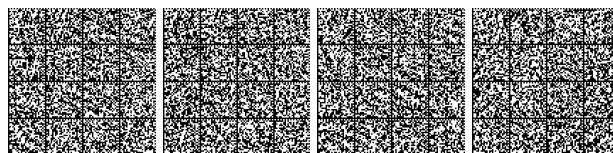
Art. 1.

1. All'allegato III del decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 27, il punto 7 a) è sostituito dal seguente:

«7 a)	Piombo in saldature ad alta temperatura di fusione (ossia leghe a base di piombo contenenti l'85 % o più di piombo in peso)	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alla voce 24 del presente allegato) e scade il 30 giugno 2027.
7 a)-I	Piombo in saldature ad alta temperatura di fusione (ossia leghe a base di piombo contenenti l'85 % o più di piombo in peso) per le interconnessioni interne per il fissaggio della matrice, o per altri componenti con la matrice nell'assemblaggio dei semiconduttori con correnti stazionarie, transitorie o impulsive pari o superiori a 0,1 A, o con tensione di blocco superiore a 10 V, o dimensioni del bordo della matrice superiori a 0,3 mm × 0,3 mm	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alla voce 24 del presente allegato) e scade il 31 dicembre 2027.
7 a)-II	Piombo in saldature ad alta temperatura di fusione (ossia leghe a base di piombo contenenti l'85 % o più di piombo in peso) per le connessioni integrali (vale a dire interne ed esterne) del fissaggio della matrice nei componenti elettrici ed elettronici, se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni: — la conduttività termica del materiale di fissaggio della matrice sottoposto a <i>curing</i>/sinterizzazione è $> 35 \text{ W}/(\text{m} \times \text{K})$, — la conduttività elettrica del materiale di fissaggio della matrice sottoposto a <i>curing</i>/sinterizzazione è $> 4,7 \text{ MS/m}$, — la temperatura di solidus è superiore a 260 °C	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alla voce 24 del presente allegato) e scade il 31 dicembre 2027.
7 a)-III	Piombo in saldature ad alta temperatura di fusione (ossia leghe a base di piombo contenenti l'85 % o più di piombo in peso) nei giunti di saldatura di primo livello (connessioni interne o integrali, vale a dire interne ed esterne) per la fabbricazione di componenti, in modo che il successivo montaggio di componenti elettronici su sottounità (ossia moduli, pannelli di sottocircuiti, substrati o saldature punto a punto) con una saldatura di secondo livello non causi la rifusione della saldatura di primo livello. Questa sottovoce	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alla voce 24 del presente allegato) e scade il 31 dicembre 2027.



	esclude le applicazioni di fissaggio della matrice e le sigillature ermetiche	
7 a)-IV	Piombo in saldature ad alta temperatura di fusione (ossia leghe a base di piombo contenenti l'85 % o più di piombo in peso) nei giunti di saldatura di secondo livello per il fissaggio di componenti alle schede a circuito stampato o ai <i>lead frame</i>: 1) in sfere per saldature per il fissaggio di <i>ball-grid-array</i> (BGA) in ceramica, 2) in sovrastampaggi di plastica ad alta temperatura (> 220 °C)	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alla voce 24 del presente allegato) e scade il 31 dicembre 2027.
7 a)-V	Piombo in saldature ad alta temperatura di fusione (ossia leghe a base di piombo contenenti l'85 % o più di piombo in peso) come materiale per la sigillatura ermetica tra: 1) un package o una spina di ceramica e un contenitore metallico, 2) le terminazioni dei componenti e una sottoparte interna	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alla voce 24 del presente allegato) e scade il 31 dicembre 2027.
7 a)-VI	Piombo in saldature ad alta temperatura di fusione (ossia leghe a base di piombo contenenti l'85 % o più di piombo in peso) per stabilire connessioni elettriche tra i componenti delle lampade con riflettore a incandescenza per il riscaldamento a infrarossi, le lampade a scarica ad alta intensità o le lampade da forno	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alla voce 24 del presente allegato) e scade il 31 dicembre 2027.
7 a)-VII	Piombo in saldature ad alta temperatura di fusione (ossia leghe a base di piombo contenenti l'85 % o più di piombo in peso) per i trasduttori audio con temperatura massima di funzionamento superiore a 200 °C	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alla voce 24 del presente allegato) e scade il 31 dicembre 2027.».



Art. 2.

1. All'allegato III del decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 27, i punti 7 c)-I e 7 c)-II sono sostituiti dai seguenti:

«7 c)-I	Componenti elettrici ed elettronici contenenti piombo nel vetro o nella ceramica diversa dalla ceramica dielettrica dei condensatori, per esempio dispositivi piezoelettrici, o in una matrice di vetro o ceramica	Si applica a tutte le categorie e scade il 30 giugno 2027.
7 c)-II	Piombo nella ceramica dielettrica in condensatori per una tensione nominale di 125 V CA o 250 V CC o superiore	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alle voci 7 c)-I e 7 c)-IV) e scade il 31 dicembre 2027.»

Art. 3.

1. All'allegato III del decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 27, dopo il punto 7 c)-IV sono aggiunti i seguenti punti 7 c)-V e 7 c)-VI:

«7 c)-V	Componenti elettrici ed elettronici contenenti piombo nel vetro o in una matrice di vetro che svolge una delle funzioni seguenti: (1) protezione e isolamento elettrico nelle perle di vetro di diodi ad alta tensione e negli strati di vetro dei wafer; (2) sigillatura ermetica tra parti in ceramica, metallo e/o vetro; (3) a fini di legame in una finestra di parametri di processo con una temperatura < 500 °C combinata con una viscosità di 1 013,3 dPas ("temperatura di transizione vetrosa"); (4) uso come materiale resistivo, ad esempio inchiostri, con una resistività compresa tra 1 ohm/quadrato a 100 megohm/quadrato, esclusi i potenziometri trimmer; (5) uso in superfici di vetro modificate chimicamente per piastre a microcanali (MCP), elettromoltiplicatori a canale unico (CEM) e prodotti in vetro resistivo (RGP).	Si applica a tutte le categorie e scade il 31 dicembre 2027.
7 c)-VI	Componenti elettrici ed elettronici contenenti piombo nella ceramica che svolge una delle funzioni seguenti: (1) uso in ceramiche piezoelettriche contenenti piombo-zirconato di titanio (PZT); (2) conferimento di un coefficiente di temperatura positivo alle ceramiche.	Si applica a tutte le categorie (ad eccezione delle applicazioni di cui alle voci 7 c)-II, 7 c)-III e 7 c)-IV del presente allegato e alla voce 14 dell'allegato IV) e scade il 31 dicembre 2027.»



Art. 4.

1. All'allegato III del decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 27, i punti 6 a), 6 a)-I, 6 b), 6 b)-I, 6 b)-II e 6 c) sono sostituiti dai seguenti:

«6 a)	Piombo come elemento di lega nell'acciaio destinato alla lavorazione meccanica e nell'acciaio zincato contenente fino allo 0,35 % di piombo in peso	Scade l'11 dicembre 2026.
6 a)-I	Piombo come elemento di lega nell'acciaio destinato alla lavorazione meccanica contenente fino allo 0,35 % di piombo in peso (*)	Scade il 30 giugno 2027 per tutte le categorie.
6 a)-II	Piombo come elemento di lega nei componenti di acciaio zincato per immersione a caldo per lotti contenente fino allo 0,2 % di piombo in peso (*)	Scade il 30 giugno 2027 per tutte le categorie.
6 b)	Piombo come elemento di lega nell'alluminio contenente fino allo 0,4 % di piombo in peso	Scade l'11 giugno 2027.
6 b)-I	Piombo come elemento di lega nell'alluminio contenente fino allo 0,4 % di piombo in peso, a condizione che derivi dal riciclaggio di rottami di alluminio contenenti piombo (*)	Scade l'11 dicembre 2026 per le categorie da 1 a 7 e per la categoria 10. Scade il 30 giugno 2027 per la categoria 9, limitatamente agli strumenti di monitoraggio e di controllo industriali, e per la categoria 11.
6 b)-II	Piombo come elemento di lega nell'alluminio destinato alla lavorazione meccanica contenente fino allo 0,4 % di piombo in peso (*)	Scade l'11 giugno 2027 per le categorie da 1 a 7 e per la categoria 10. Scade il 30 giugno 2027 per la categoria 9, limitatamente agli strumenti di monitoraggio e di controllo industriali, e per la categoria 11*.
6 b)-III	Piombo come elemento di lega nelle leghe di alluminio per colata contenenti fino allo 0,3 % di piombo in peso, a condizione che derivi dal riciclaggio di rottami di alluminio contenenti piombo (*)	Scade il 30 giugno 2027 per le categorie da 1 a 8, per la categoria 9 esclusi gli strumenti di monitoraggio e di controllo industriali e per la categoria 10.
6 c)	Leghe di rame contenenti fino al 4 % di piombo in peso (*)	Scade il 30 giugno 2027.



(*) L'esenzione non si applica alle AEE destinate al pubblico se queste ultime o loro parti accessibili possono essere messe in bocca dai bambini in condizioni d'uso normali o prevedibili. Si applica tuttavia nei casi in cui è possibile dimostrare quanto segue:

che il tasso di cessione del piombo da una siffatta AEE o da una sua parte accessibile (rivestita o no) non supera $0,05 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ all'ora (equivalente a $0,05 \mu\text{g}/\text{g}/\text{h}$) e,

per gli articoli rivestiti, che il rivestimento è sufficiente a garantire che detto tasso di cessione non è superato per un periodo di almeno due anni in condizioni d'uso dell'AEE normali o ragionevolmente prevedibili.

Ai fini della presente nota si ritiene che un'AEE o una parte accessibile di un'AEE possano essere messe in bocca dai bambini se hanno una dimensione inferiore ai 5 cm o se presentano una parte staccabile o sporgente di tale dimensione.»

Il presente decreto è trasmesso agli organi di controllo e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, nonché comunicato alla Commissione europea.

Roma, 7 maggio 2026

Il Ministro: PICHETTO FRATIN

Registrato alla Corte dei conti il 3 giugno 2026

Ufficio di controllo sugli atti del Ministero delle infrastrutture e dei trasporti e del Ministero dell'ambiente e della sicurezza energetica, n. 1769

26A03088

MINISTERO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE

DECRETO 1° giugno 2026.

Assegnazione del fondo a favore delle amministrazioni centrali dello Stato, per assicurare il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese agli interventi del Ministero del turismo.

IL MINISTRO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE

Vista la legge 30 dicembre 2024, n. 207, recante «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2025 e bilancio pluriennale per il triennio 2025-2027» (legge di bilancio 2025);

Visto, in particolare, il comma 875 dell'art. 1, della citata legge 30 dicembre 2024, n. 207, che prevede che «Nello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze è istituito un fondo da ripartire a favore delle amministrazioni centrali dello Stato, per assicurare il finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese, con una dotazione complessiva di 18.486 milioni di euro, di cui 2.576 milioni di euro per l'anno 2027, 1.464 milioni di euro per l'anno 2028, 800 milioni di euro per l'anno 2029, 1.949 milioni di euro per ciascuno degli anni dal 2030 al 2033 e 1.950 milioni di euro per ciascuno degli anni dal 2034 al 2036.»;

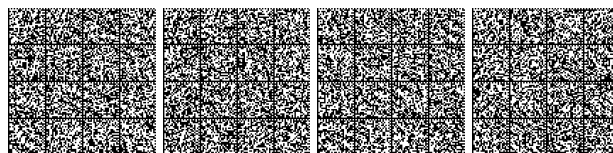
Visto, inoltre, il comma 876 dell'art. 1 della predetta legge n. 207 del 2024 che prevede che «Le assegnazioni del fondo di cui al comma 875 relative alla Presidenza del Consiglio dei ministri sono disposte con decreto del Presidente del Consiglio dei ministri, da adottare di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, e quelle relative ai Ministeri di cui all'allegato VI annesso alla presente legge con uno o più decreti del Ministro dell'economia e delle finanze, su proposta dei Ministri interessati. Il fondo di cui al comma 875 è destinato a interventi, anche già finanziati parzialmente, che presentino un cronoprogramma procedurale compatibile con il rispetto dei saldi di finanza pubblica, nei limiti delle risorse previste per ciascuna amministrazione dal suddetto allegato VI. I predetti decreti sono comunicati alle Commissioni parlamentari competenti e alla Corte dei conti. I decreti prevedono le modalità di monitoraggio degli interventi mediante i sistemi informativi del Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato e il relativo codice unico di progetto nonché la disciplina della revoca in caso di mancato rispetto del cronoprogramma. Le risorse di cui al presente comma possono essere destinate anche alla rimodulazione o riprogrammazione delle risorse previste a legislazione vigente, tenuto conto dei tempi di realizzazione del singolo intervento.»;

Visto l'allegato VI alla legge 30 dicembre 2024, n. 207, che attribuisce le risorse di cui al predetto comma 875 a ciascuna amministrazione;

Considerato che, in applicazione del richiamato art. 1, comma 875, della legge di bilancio 2025-2027, nello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze risulta istituito il capitolo n. 7558, denominato «Fondo da ripartire a favore delle amministrazioni centrali dello Stato per il finanziamento di interventi in materia di investimenti e infrastrutture»;

Visto il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze dell'11 marzo 2025, con il quale è stata disposta l'assegnazione, per interventi di Arexpo S.p.a., di un importo pari a complessivi euro 140.000.000 delle risorse del Fondo di cui all'art. 1, comma 875, della legge n. 207 del 2024, a valere sulla quota attribuita al Ministero dell'economia e delle finanze, ripartite in euro 15.000.000 per l'anno 2027, euro 25.000.000 per l'anno 2028, euro 30.000.000 per l'anno 2029, euro 22.500.000 per l'anno 2030, euro 18.500.000 per l'anno 2031, euro 23.000.000 per l'anno 2032 ed euro 6.000.000 per l'anno 2033;

Visto il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze n. 206419 del 13 ottobre 2025, contenente l'elenco delle linee di investimento e delle relative risorse attribuite alle amministrazioni titolari, con il quale è stata disposta l'assegnazione di un importo pari a complessivi euro 12.800.144.546 di cui euro 1.895.380.672 per l'anno 2027, euro 1.171.648.273 per l'anno 2028, euro 538.319.066 per l'anno 2029, euro 1.518.351.604 per l'anno 2030, euro 1.501.136.900 per l'anno 2031, euro 1.473.609.407 per l'anno 2032, euro 1.318.732.524 per l'anno 2033, euro 1.224.026.100 per l'anno 2034, euro 1.203.135.000 per l'anno 2035 ed euro 955.805.000 per l'anno 2036 mediante corrispondente riduzione delle risorse del Fondo di cui al citato art. 1, comma 875, della legge n. 207 del 2024;



Considerato che il citato decreto del Ministro dell'economia e delle finanze n. 206419 del 13 ottobre 2025 individua per il Ministero del turismo n. 4 linee di investimento, assegnando un importo pari a complessivi euro 320.000.000, di cui euro 59.000.000 per l'anno 2027, euro 29.000.000 per l'anno 2028, euro 15.000.000 per l'anno 2029, ed euro 31.000.000 per ciascuno degli anni dal 2030 al 2036, appostati su appositi capitoli dello stato di previsione del Ministero del turismo;

Vista la legge 30 dicembre 2025, n. 199, concernente «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2026 e bilancio pluriennale per il triennio 2026-2028», con la quale, in sezione seconda, è stata disposta l'attribuzione di un importo complessivo pari a euro 1.238.377.778, di cui euro 156.000.000 per l'anno 2027, euro 124.377.778 per l'anno 2028, euro 136.000.000 per l'anno 2029, euro 126.000.000 per l'anno 2030 ed euro 116.000.000 per ciascuno degli anni dal 2031 al 2036, mediante corrispondente riduzione delle risorse del Fondo di cui al citato art. 1, comma 875, della legge n. 207 del 2024;

Vista la predetta legge 30 dicembre 2025, n. 199 con la quale, in sezione seconda, il Fondo di cui al predetto art. 1, comma 875, è stato altresì rifinanziato di un importo pari a euro 1.510.000.000 per l'anno 2034, euro 1.470.000.000 per l'anno 2035, euro 1.320.000.000 per ciascuno degli anni dal 2036 al 2040 ed euro 1.450.000.000 annui a decorrere dal 2041, nonché definanziato di un importo pari a euro 540.000.000 per l'anno 2034 e euro 970.000.000 annui a decorrere dal 2035;

Visto l'art. 1, comma 1, lettera *a*), del decreto legislativo 29 dicembre 2011, n. 229, che prevede l'obbligo per le amministrazioni pubbliche di detenere e alimentare un sistema gestionale informatizzato contenente i dati necessari al monitoraggio della spesa per opere pubbliche e degli interventi correlati;

Visto il decreto del Ministero dell'economia e delle finanze del 26 febbraio 2013, con cui è stato disciplinato il dettaglio dei dati necessari per l'alimentazione del sistema di «Monitoraggio delle opere pubbliche», nell'ambito della «Banca dati delle amministrazioni pubbliche - BDAP»;

Visto l'art. 25, comma 2, del decreto-legge 24 aprile 2014, n. 66, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 giugno 2014, n. 89, che, al fine di assicurare l'effettiva tracciabilità dei pagamenti da parte delle pubbliche amministrazioni, prevede l'apposizione del Codice identificativo di gara (CIG) e del Codice unico di progetto (CUP) nelle fatture elettroniche emesse verso le pubbliche amministrazioni;

Vista la legge 16 gennaio 2003, n. 3, recante «Disposizioni ordinamentali in materia di pubblica amministrazione» e, in particolare, l'art. 11, comma 2-bis, ai sensi del quale «Gli atti amministrativi anche di natura regolamentare adottati dalle amministrazioni di cui all'art. 1, comma 2, del decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, che dispongono il finanziamento pubblico o autorizzano l'esecuzione di progetti di investimento pubblico, sono nulli in assenza dei corrispondenti codici

di cui al comma 1 che costituiscono elemento essenziale dell'atto stesso»;

Vista la legge 31 dicembre 2009, n. 196, recante «Legge di contabilità e finanza pubblica»;

Visto il decreto legislativo 31 marzo 2023, n. 36, recante «Codice dei contratti pubblici in attuazione dell'art. 1 della legge 21 giugno 2022, n. 78, recante delega al Governo in materia di contratti pubblici», in attuazione delle direttive 2014/23/UE, 2014/24/UE e 2014/25/UE, sull'aggiudicazione dei contratti di concessione, sugli appalti pubblici e sulle procedure d'appalto degli enti erogatori nei settori dell'acqua, dell'energia, dei trasporti e dei servizi postali, come integrato e modificato dal decreto legislativo 31 dicembre 2024, n. 209;

Vista la legge 7 agosto 1990, n. 241, recante «Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi» ed in particolare l'art. 17-bis rubricato «Effetti del silenzio e dell'inerzia nei rapporti tra amministrazioni pubbliche e tra amministrazioni pubbliche e gestori di beni o servizi pubblici»;

Vista le note prot. n. 47215 del 1° aprile 2026 e prot. 72478 del 13 maggio 2026 con le quali il Ministero del turismo ha trasmesso l'elenco degli interventi, identificati mediante il CUP e corredati dal relativo cronoprogramma procedurale, cui destinare le risorse assegnate ai sensi del citato decreto del Ministro dell'economia e delle finanze n. 206419 del 13 ottobre 2025, unitamente ad una proposta di rimodulazione dell'assegnazione tra 2 linee di investimento, ad invarianza dell'importo complessivo assegnato al medesimo Ministero per ciascuna annualità;

Tenuto conto che gli interventi proposti presentano un cronoprogramma procedurale compatibile con il rispetto dei saldi di finanza pubblica;

Visto il proprio decreto del 30 dicembre 2025, concernente la ripartizione in capitoli delle Unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2026 e per il triennio 2026-2028;

Ritenuta la necessità di apportare le occorrenti variazioni di bilancio;

Decreta:

Art. 1.

Definizioni

1. Ai fini del presente decreto, si intende per:

a) Fondo: il Fondo di cui all'art. 1, comma 875 della legge 30 dicembre 2024, n. 207 istituito nello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze;

b) Amministrazione titolare: il Ministero del turismo;

c) Intervento: progetto di investimento individuato con il CUP e oggetto del monitoraggio a cura del soggetto titolare del CUP;

d) CUP: il Codice unico di progetto (CUP), che identifica ciascun progetto d'investimento pubblico ed è lo strumento cardine per il funzionamento del sistema di monitoraggio, ai sensi dell'art. 11 della legge 16 gennaio 2003, n. 3;



- e) Soggetto attuatore: soggetto pubblico o privato responsabile dell'attuazione del singolo intervento;
- f) Obbligazioni giuridicamente vincolanti: le obbligazioni sorte a seguito della stipulazione del contratto, ai sensi dell'art. 18, comma 2, del decreto legislativo 31 marzo 2023, n. 36;
- g) Economie: risorse non utilizzate in esito al collaudo o alla regolare esecuzione dell'intervento o dell'acquisto di beni;
- h) Monitoraggio: l'impianto complessivo di norme, processi e sistemi informativi teso a rilevare e fornire anche automaticamente le informazioni utili alla conoscenza delle attività in essere per l'attuazione degli interventi;
- i) Sistemi informativi: i sistemi informativi del Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato utilizzabili, anche attraverso interoperabilità con altri sistemi informativi esterni al Dipartimento, per la rilevazione dei dati relativi alle opere pubbliche; in particolare, si fa riferimento al sistema Banca dati delle amministrazioni pubbliche (BDAP) nel cui ambito opera il Monitoraggio delle opere pubbliche (MOP) ai sensi del decreto legislativo n. 229 del 2011.

Art. 2.

Modifica linee di investimento

1. Le linee di investimento e le relative risorse assegnate al Ministero del turismo con l'allegato 1 al decreto del Ministro dell'economia e delle finanze n. 206419 del 13 ottobre 2025, sono così modificate:

Importi in milioni di euro

CAP.PG	DESCRIZIONE	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
8513.02	Fondo per il rilancio e la promozione turistica dei percorsi "cammini religiosi"	+2,0	+2,0	+2,0	+2,0	+2,0	+2,0	+2,0	+2,0	+2,0	+2,0
8500.02	Somme per il sostegno del settore turistico	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0

2. In relazione a quanto disposto al comma 1, l'elenco aggiornato delle linee di investimento e delle relative risorse assegnate al Ministero del turismo è quello di seguito riportato:

Importi in milioni di euro

CAP.PG	DESCRIZIONE	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
8513.02	Fondo per il rilancio e la promozione turistica dei percorsi "cammini religiosi"	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
8601.02	Fondo per l'ammodernamento, la sicurezza e la dismissione degli impianti di risalita	5,0	5,0								
8515.02	Somme da destinare ai contratti di sviluppo	10,0	10,0	3,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
8500.02	Somme per il sostegno del settore turistico	41,0	11,0	9,0	23,0	23,0	23,0	23,0	23,0	23,0	23,0
	Totale Ministero del turismo	59,0	29,0	15,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0

Art. 3.

Elenco degli interventi

1. In attuazione dell'art. 1, commi 875 e 876 della legge 30 dicembre 2024, n. 207, è approvato l'elenco degli interventi proposti dal Ministero del turismo contenuto nell'allegato 1, che costituisce parte integrante del presente decreto.

2. Per ogni intervento, identificato mediante il CUP, l'allegato 1 riporta il contributo a carico delle risorse di cui all'art. 2 comma 2. Per ogni intervento è, inoltre, allegata una scheda progettuale che riporta le informazioni relative all'intervento stesso, al soggetto attuatore e al costo complessivo, nonché le modalità di attuazione, il cronoprogramma procedurale e il cronoprogramma finanziario.



3. Il soggetto attuatore è responsabile dell'attivazione e della realizzazione dell'intervento nel rispetto del cronoprogramma procedurale e finanziario, in conformità al principio della sana gestione finanziaria e nel rispetto della normativa nazionale ed europea. Il medesimo soggetto attuatore applica le opportune misure di trasparenza e conoscibilità dello stato di avanzamento, anche attraverso la pubblicazione e il costante aggiornamento dello stato di attuazione sul proprio sito internet.

Art. 4.

Rimodulazione delle risorse

1. Nei limiti delle risorse complessivamente assegnate per ciascuna annualità e fermo restando l'importo complessivamente assegnato a ciascun intervento, per motivate esigenze anche relative ai tempi di realizzazione degli stessi, le risorse assegnate possono essere rimodulate anche tra diversi interventi, nel rispetto dell'invarianza degli effetti sui saldi di finanza pubblica. A tale fine, il Ministero del turismo comunica le richieste di rimodulazione al Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato, che fornisce il riscontro entro trenta giorni. In caso di mancato riscontro nei termini o di mancata richiesta di integrazione della documentazione, la rimodulazione si intende approvata.

2. Le rimodulazioni tra gli interventi come disciplinate al comma 1, possono essere disposte nell'ambito delle risorse assegnate ad ogni capitolo e piano gestionale come indicati nella tabella di cui all'art. 2.

Art. 5.

Modalità di erogazione delle risorse

1. Nel rispetto del cronoprogramma e nel limite delle assegnazioni previste per ciascuna annualità dal presente provvedimento, le risorse sono erogate in relazione allo stato di avanzamento dei lavori, dei servizi e delle forniture completate. Nei casi di contributi agli investimenti delle imprese si procede sulla base della disciplina stabilita negli atti amministrativi che regolano la procedura.

2. I mandati di pagamento riportano il singolo codice CUP del progetto a cui sono riferiti. Al fine di assicurare la tracciabilità dei flussi finanziari, non sono ammessi mandati cumulativi riferiti a due o più investimenti ovvero a due o più CUP.

3. Le risorse assegnate, ancorché eccedenti i costi verificati nel corso dell'esecuzione degli interventi, rimangono vincolate fino al collaudo o alla regolare esecuzione, oppure fino al completamento degli interventi medesimi.

Art. 6.

Monitoraggio, obblighi informativi e revoca

1. Il soggetto attuatore provvede ad alimentare i sistemi informativi previsti dal decreto legislativo 29 dicembre 2011, n. 229, per la rilevazione puntuale dei dati di avanzamento fisico, procedurale e finanziario degli interventi e, ove richiesto, fornisce dettagliate informazioni sul relativo stato di realizzazione.

2. L'Amministrazione titolare, entro il 31 luglio di ogni anno, trasmette al Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato una relazione complessiva che, anche sulla base delle risultanze dei sistemi informativi di cui al comma 1, dia conto dello stato di avanzamento degli interventi.

3. Ferma restando la relazione di cui al comma 2, l'amministrazione titolare verifica il raggiungimento degli obiettivi del cronoprogramma procedurale. Qualora emerga, anche sulla base della relazione di cui al comma 2, il mancato raggiungimento degli obiettivi del cronoprogramma procedurale, l'amministrazione titolare può assegnare, previa verifica della compatibilità finanziaria, un congruo termine comunque non superiore a trenta giorni, al fine di provvedere ai necessari adempimenti, comunicandolo al Ministero dell'economia e delle finanze.

4. In caso di mancato rispetto dei termini previsti dal cronoprogramma procedurale oppure del termine assegnato ai sensi del comma 3, con decreto del Ministro dell'economia e delle finanze, sentita l'amministrazione titolare, si provvede alla revoca delle risorse assegnate.

5. Con decreto del Ministro dell'economia e delle finanze, anche ai sensi del comma 4, le risorse finanziarie oggetto di revoca nonché le eventuali economie rilevate a seguito del collaudo degli interventi possono essere assegnate, nel rispetto dei saldi di finanza pubblica e sulla base di apposita richiesta dell'amministrazione titolare, agli interventi riportati nell'allegato 1 al fine di compensare in via prioritaria eventuali maggiori fabbisogni rilevati, anche derivanti da approvazioni di varianti. Conseguentemente, con le medesime modalità di cui al primo periodo, si provvede all'aggiornamento dell'allegato 1 e delle relative schede progettuali.

6. Le risorse non utilizzate all'esito di quanto previsto al comma 5 sono riversate entro il 31 dicembre di ogni anno all'entrata del bilancio dello Stato e restano definitivamente acquisite all'erario.

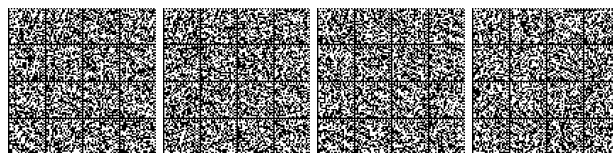
Art. 7.

Variazioni contabili

1. Ai sensi e per gli effetti dell'art. 21 della legge 31 dicembre 2009, n. 196, per gli anni 2027 e 2028, nel sottoindicato stato di previsione sono introdotte le seguenti variazioni in termini di competenza e di cassa:



		<u>2027</u>	<u>2028</u>
<u>in diminuzione</u>			
<u>MINISTERO DEL TURISMO</u>		€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
2 Turismo (31)		€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
2.5	Promozione e valorizzazione strategica dell'offerta turistica nazionale e innovazione (31.6)	€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
DIREZIONE GENERALE PROMOZIONE, INVESTIMENTI E INNOVAZIONE PER IL TURISMO		€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
Politiche di investimento e innovazione per il turismo		€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
CAP N. 8500	SOMME PER IL SOSTEGNO DEL SETTORE TURISTICO (22)	€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
02	SOMME DERIVANTI DAL RIPARTO DEL FONDO PER IL FINANZIAMENTO DEGLI INVESTIMENTI AI SENSI DELL'ART. 1, COMMI 875 E 876 (22.1.1)	€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
<u>in aumento</u>			
<u>MINISTERO DEL TURISMO</u>		€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
2 Turismo (31)		€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
2.5	Promozione e valorizzazione strategica dell'offerta turistica nazionale e innovazione (31.6)	€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
DIREZIONE GENERALE PROMOZIONE, INVESTIMENTI E INNOVAZIONE PER IL TURISMO		€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
Politiche di investimento e innovazione per il turismo		€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00
CAP N. 8513	FONDO PER IL RILANCIO E LA	€ 2.000.000,00	€ 2.000.000,00



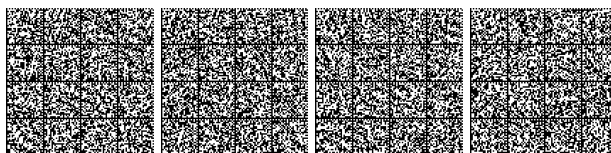
PROMOZIONE TURISTICA DEL
PERCORSI "CAMMINI
RELIGIOSI" E IL RECUPERO E
LA VALORIZZAZIONE, ECC. (22)

02	SOMME DERIVANTI DAL RIPARTO DEL FONDO PER IL FINANZIAMENTO DEGLI INVESTIMENTI AI SENSI DELL'ART. 1, COMMI 875 E 876 (22.2.2)	€	2.000.000,00	€	2.000.000,00
----	---	---	--------------	---	--------------

Il presente decreto è comunicato alle Commissioni parlamentari competenti e alla Corte dei conti e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 1° giugno 2026

Il Ministro: GIORGETTI



ALLEGATO I

Fondo investimenti (articolo 1, comma 875, legge n. 207 del 2024)													
Allegato 1 - Elenco interventi Ministero del Turismo													
N.	INTERVENTO	CUP	TOTALE	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
1	Progetto di investimento per l'accessibilità e la sicurezza dei cammini religiosi italiani.	J54H23000420001	30.000.000,00	3.000.000,00	3.000.000,00	3.000.000,00	3.000.000,00	3.000.000,00	3.000.000,00	3.000.000,00	3.000.000,00	3.000.000,00	3.000.000,00
2	Incentivi per l'ammodernamento, la sicurezza e la dismissione degli impianti di risalita e di innervamento artificiale	J55I23000320001	10.000.000,00	5.000.000,00	5.000.000,00								
3	Sostegno allo sviluppo di attività turistiche	J55I26000000001	58.000.000,00	10.000.000,00	10.000.000,00	3.000.000,00	5.000.000,00	5.000.000,00	5.000.000,00	5.000.000,00	5.000.000,00	5.000.000,00	5.000.000,00
4	Sostenibilità e ampliamento dell'offerta turistica delle grandi destinazioni	J54H26000110001	66.600.000,00	12.300.000,00	3.300.000,00	2.700.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00
5	Rafforzamento dell'offerta turistica delle isole minori	J54H26000100001	66.600.000,00	12.300.000,00	3.300.000,00	2.700.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00	6.900.000,00
6	Sostegno ai piccoli comuni a rilevanza turistica	J54H26000090001	88.800.000,00	16.400.000,00	4.400.000,00	3.600.000,00	9.200.000,00	9.200.000,00	9.200.000,00	9.200.000,00	9.200.000,00	9.200.000,00	9.200.000,00
TOTALE CONTRIBUTO A CARICO DEL FONDO			320.000.000,00	59.000.000,00	29.000.000,00	15.000.000,00	31.000.000,00	31.000.000,00	31.000.000,00	31.000.000,00	31.000.000,00	31.000.000,00	31.000.000,00

26A03135



MINISTERO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN ITALY

DECRETO 26 maggio 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «Don Chisciotte società cooperativa sociale O.n.l.u.s.», in Pistoia e nomina del commissario liquidatore.

IL MINISTRO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN ITALY

Visto l'art. 2545-terdecies del codice civile;

Visto il Titolo VII, Parte prima, del decreto legislativo 12 gennaio 2019, n. 14, recante «Codice della crisi d'impresa e dell'insolvenza in attuazione della legge 19 ottobre 2017, n. 155»;

Visto l'art. 390 del medesimo decreto legislativo;

Visto il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito nella legge 7 agosto 2012, n. 135;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 30 ottobre 2023, n. 174, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 281 del 1° dicembre 2023, con il quale è stato adottato il «Regolamento di organizzazione del Ministero delle imprese e del made in Italy»;

Visto il decreto-legge 11 novembre 2022, n. 173, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 dicembre 2022, n. 204, recante «Disposizioni urgenti in materia di riordino delle attribuzioni dei Ministeri»;

Vista la sentenza del 20 gennaio 2025 n. 10/2025 del Tribunale di Pistoia, con la quale è stato dichiarato lo stato d'insolvenza della società cooperativa «Don Chisciotte società cooperativa sociale O.n.l.u.s.»;

Considerato che, ex art. 297, comma 5 del decreto legislativo 12 gennaio 2019, n. 14, e successive modificazioni, la stessa è stata comunicata all'autorità competente perché disponga la liquidazione, nonché notificata e resa pubblica nei modi e nei termini stabiliti dall'art. 45 dello stesso decreto;

Ritenuta l'opportunità di omettere la comunicazione di avvio del procedimento ex art. 7 della legge 7 agosto 1990, n. 241, con prevalenza dei principi di economicità e speditezza dell'azione amministrativa, atteso che l'adozione del decreto di liquidazione coatta amministrativa è atto dovuto e consequenziale alla dichiarazione dello stato di insolvenza e che il debitore è stato messo in condizione di esercitare il proprio diritto di difesa;

Ritenuto di dover disporre la liquidazione coatta amministrativa della predetta società cooperativa e nominare il relativo commissario liquidatore;

Considerato che la Direzione generale per i servizi di vigilanza ha designato il nominativo da proporre alla carica di commissario liquidatore della procedura in argomento mediante consultazione dell'elenco dei professionisti iscritti, di cui al punto 1, lettere a), c) e d) della direttiva ministeriale del 4 febbraio 2025, in osservanza a quanto stabilito dall'art. 2, lettera a) e dagli articoli 4 e 5 del decreto direttoriale del 28 marzo 2025;

Decreta:

Art. 1.

1. La società cooperativa «Don Chisciotte società cooperativa sociale - O.n.l.u.s.», con sede in Pistoia (PT) (codice fiscale 01562770477), è posta in liquidazione coatta amministrativa, ai sensi dell'art. 2545-terdecies del codice civile.

2. Considerati gli specifici requisiti professionali, come risultanti dal *curriculum vitae*, è nominato commissario liquidatore il sig. Andrea Panelli, nato a Empoli (FI) il 15 ottobre 1961 (codice fiscale PNLNDR61R15D403K), domiciliato in Lamporecchio (PT), Via L. Da Vinci n. 37.

Art. 2.

1. Al predetto commissario liquidatore spetta il trattamento economico previsto dal decreto del Ministro delle imprese e del made in Italy di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze del 3 novembre 2016, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 5 dicembre 2016.

2. Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

3. Il presente provvedimento potrà essere impugnato dinanzi al competente Tribunale amministrativo regionale, ovvero a mezzo di ricorso straordinario al Presidente della Repubblica, ove ne sussistano i presupposti di legge.

Roma, 26 maggio 2026

Il Ministro: URSO

26A02851

DECRETO 26 maggio 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «Falco Group - società cooperativa in liquidazione», in Bari e nomina del commissario liquidatore.

IL MINISTRO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN ITALY

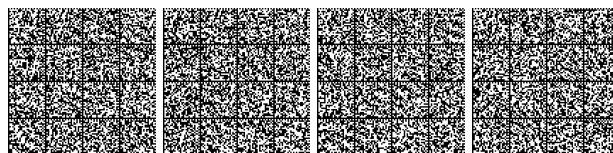
Visto l'art. 2545-terdecies del codice civile;

Visto il Titolo VII, Parte prima, del decreto legislativo 12 gennaio 2019, n. 14, recante «Codice della crisi d'impresa e dell'insolvenza in attuazione della legge 19 ottobre 2017, n. 155»;

Visto l'art. 390 del medesimo decreto legislativo;

Visto il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito nella legge 7 agosto 2012, n. 135;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 30 ottobre 2023, n. 174, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 281 del 1° dicembre 2023, con il quale è stato adottato il «Regolamento di organizzazione del Ministero delle imprese e del made in Italy»;



Visto il decreto-legge 11 novembre 2022, n. 173, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 dicembre 2022, n. 204, recante «Disposizioni urgenti in materia di riordino delle attribuzioni dei Ministeri»;

Viste le risultanze ispettive, concluse con la proposta di adozione del provvedimento di scioglimento per atto dell'autorità con nomina del liquidatore *ex art. 2545-septiesdecies* del codice civile nei confronti della società cooperativa «Falco Group - società cooperativa in liquidazione»;

Vista l'istruttoria effettuata dalla competente Divisione IV della Direzione generale per i servizi di vigilanza, dalla quale sono emersi gli estremi per l'adozione del provvedimento di liquidazione coatta amministrativa *ex art. 2545-terdecies* del codice civile;

Considerato quanto emerge dalla visura camerale aggiornata, effettuata d'ufficio presso il competente registro delle imprese, dalla quale si evince che l'ultimo bilancio depositato dalla cooperativa, riferito all'esercizio al 31 dicembre 2017, evidenzia una condizione di sostanziale insolvenza in quanto, a fronte di un attivo patrimoniale di euro 133.331,00, si riscontra una massa debitoria di euro 194.220,00 ed un patrimonio netto negativo di euro - 71.803,00;

Considerato che in data 19 luglio 2022 è stato assolto l'obbligo di cui all'art. 7 della legge 7 agosto 1990, n. 241, dando comunicazione dell'avvio del procedimento a tutti i soggetti interessati, che non hanno formulato osservazioni e/o controdeduzioni;

Ritenuto di dover disporre la liquidazione coatta amministrativa della suddetta società cooperativa e nominare il relativo commissario liquidatore;

Considerato che la Direzione generale per i servizi di vigilanza ha designato il nominativo da proporre alla carica di commissario liquidatore della procedura in argomento mediante consultazione dell'elenco dei professionisti iscritti, di cui al punto 1, lettere *a)*, *c)* e *d)* della direttiva ministeriale del 4 febbraio 2025, in osservanza a quanto stabilito dall'art. 2, lettera *a)* e dagli articoli 4 e 5 del decreto direttoriale del 28 marzo 2025;

Decreta:

Art. 1.

1. La società cooperativa «Falco Group - società cooperativa in liquidazione», con sede in Bari (BA) (codice fiscale 07843120721), è posta in liquidazione coatta amministrativa, ai sensi dell'art. 2545-*terdecies* del codice civile.

2. Considerati gli specifici requisiti professionali, come risultanti dal *curriculum vitae*, è nominato commissario liquidatore l'avv. Quintino Lobello, nato a Bari (BA) il 29 dicembre 1972 (codice fiscale LBLQTN72T29A662E), ivi domiciliato in via Roberto da Bari n. 119.

Art. 2.

1. Al predetto commissario liquidatore spetta il trattamento economico previsto dal decreto del Ministro delle imprese e del made in Italy di concerto con il Ministro

dell'economia e delle finanze del 3 novembre 2016, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 5 dicembre 2016.

2. Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

3. Il presente provvedimento potrà essere impugnato dinanzi al competente Tribunale amministrativo regionale, ovvero a mezzo di ricorso straordinario al Presidente della Repubblica, ove ne sussistano i presupposti di legge.

Roma, 26 maggio 2026

Il Ministro: URSO

26A02852

DECRETO 26 maggio 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «GMastroianni società cooperativa», in Bracciano e nomina del commissario liquidatore.

IL MINISTRO DELLE IMPRESE
E DEL MADE IN ITALY

Visto l'art. 2545-*terdecies* del codice civile;

Visto il Titolo VII, Parte prima, del decreto legislativo 12 gennaio 2019, n. 14, recante «Codice della crisi d'impresa e dell'insolvenza in attuazione della legge 19 ottobre 2017, n. 155»;

Visto l'art. 390 del medesimo decreto legislativo;

Visto il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito nella legge 7 agosto 2012, n. 135;

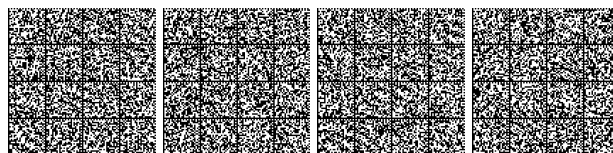
Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 30 ottobre 2023, n. 174, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 281 del 1° dicembre 2023, con il quale è stato adottato il «Regolamento di organizzazione del Ministero delle imprese e del made in Italy»;

Visto il decreto-legge 11 novembre 2022, n. 173, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 dicembre 2022, n. 204, recante «Disposizioni urgenti in materia di riordino delle attribuzioni dei Ministeri»;

Viste le risultanze della relazione di mancata revisione, concluse con la proposta di adozione del provvedimento di scioglimento per atto dell'autorità con nomina del liquidatore *ex art. 2545-septiesdecies* del codice civile nei confronti della società cooperativa «GMastroianni società cooperativa»;

Vista l'istruttoria effettuata dalla competente Divisione IV della Direzione generale per i servizi di vigilanza, dalla quale sono emersi gli estremi per l'adozione del provvedimento di liquidazione coatta amministrativa *ex art. 2545-terdecies* del codice civile;

Considerato quanto emerge dalla visura camerale aggiornata, effettuata d'ufficio presso il competente registro delle imprese, dalla quale si evince che l'ultimo bilan-



cio depositato dalla cooperativa, riferito all'esercizio al 31 dicembre 2018, evidenzia una condizione di sostanziale insolvenza in quanto, a fronte di un attivo patrimoniale di euro 53.360,00, si riscontra una massa debitoria di euro 115.326,00 ed un patrimonio netto negativo di euro - 62.514,00;

Considerato che in data 4 dicembre 2024 è stato assolto l'obbligo di cui all'art. 7 della legge 7 agosto 1990, n. 241, dando comunicazione dell'avvio del procedimento a tutti i soggetti interessati, che non hanno formulato osservazioni e/o controdeduzioni;

Ritenuto di dover disporre la liquidazione coatta amministrativa della suddetta società cooperativa e nominare il relativo commissario liquidatore;

Considerato che la Direzione generale per i servizi di vigilanza ha designato il nominativo da proporre alla carica di commissario liquidatore della procedura in argomento mediante consultazione dell'elenco dei professionisti iscritti, di cui al punto 1, lettere *a)*, *c)* e *d)* della direttiva ministeriale del 4 febbraio 2025, in osservanza a quanto stabilito dall'art. 2, lettera *a)* e dagli articoli 4 e 5 del decreto direttoriale del 28 marzo 2025;

Decreta:

Art. 1.

1. La società cooperativa «GMastroianni società cooperativa», con sede in Bracciano (RM) (codice fiscale 13663011008), è posta in liquidazione coatta amministrativa, ai sensi dell'art. 2545-terdecies del codice civile.

2. Considerati gli specifici requisiti professionali, come risultanti dal *curriculum vitae*, è nominato commissario liquidatore l'avv. Claudio Santini, nato a Roma il 14 maggio 1968 (codice fiscale SNTCLD68E14H501G), ivi domiciliato in via Ruffini n. 2/A.

Art. 2.

1. Al predetto commissario liquidatore spetta il trattamento economico previsto dal decreto del Ministro delle imprese e del made in Italy di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze del 3 novembre 2016, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 5 dicembre 2016.

2. Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

3. Il presente provvedimento potrà essere impugnato dinanzi al competente Tribunale amministrativo regionale, ovvero a mezzo di ricorso straordinario al Presidente della Repubblica, ove ne sussistano i presupposti di legge.

Roma, 26 maggio 2026

Il Ministro: URSO

DECRETO 8 giugno 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «Transervice società cooperativa», in Terni e nomina del commissario liquidatore.

IL MINISTRO DELLE IMPRESE
E DEL MADE IN ITALY

Visto l'art. 2545-terdecies del codice civile;

Visto il Titolo VII, Parte prima, del decreto legislativo 12 gennaio 2019, n. 14, recante «Codice della crisi d'impresa e dell'insolvenza in attuazione della legge 19 ottobre 2017, n. 155»;

Visto l'art. 390 del medesimo decreto legislativo;

Visto il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito nella legge 7 agosto 2012, n. 135;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 30 ottobre 2023, n. 174, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 281 del 1° dicembre 2023, con il quale è stato adottato il «Regolamento di organizzazione del Ministero delle imprese e del made in Italy»;

Visto il decreto-legge 11 novembre 2022, n. 173, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 dicembre 2022, n. 204, recante «Disposizioni urgenti in materia di riordino delle attribuzioni dei Ministeri»;

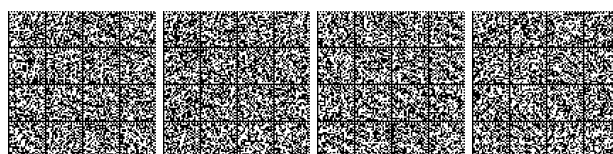
Viste le risultanze ispettive, dalle quali si rileva lo stato d'insolvenza della società cooperativa «Transervice società cooperativa»;

Considerato quanto emerge dalla visura camerale aggiornata, effettuata d'ufficio presso il competente registro delle imprese, dalla quale si evince che l'ultimo bilancio depositato dalla cooperativa, riferito all'esercizio al 31 dicembre 2023, evidenzia una condizione di sostanziale insolvenza in quanto, a fronte di un attivo patrimoniale di euro 147.716,00, si riscontra una massa debitoria di euro 503.165,00 ed un patrimonio netto negativo di euro - 432.078,00;

Considerato che in data 29 settembre 2025 è stato assolto l'obbligo di cui all'art. 7, della legge 7 agosto 1990, n. 241, dando comunicazione dell'avvio del procedimento a tutti i soggetti interessati, e che il legale rappresentante ha comunicato formalmente la propria rinuncia alla presentazione di osservazioni e/o controdeduzioni;

Ritenuto di dover disporre la liquidazione coatta amministrativa della suddetta società cooperativa e nominare il relativo commissario liquidatore;

Considerato che la Direzione generale servizi di vigilanza ha designato il nominativo da proporre alla carica di commissario liquidatore della procedura in argomento mediante consultazione dell'elenco dei professionisti iscritti, di cui al punto 1, lettere *a)*, *c)* e *d)* della direttiva ministeriale del 4 febbraio 2025, in osservanza a quanto stabilito dall'art. 2, lettera *a)*, e dagli articoli 4 e 5 del decreto direttoriale del 28 marzo 2025;



Decreta:

Art. 1.

1. La società cooperativa «Transervice società cooperativa», con sede in Terni (TR) (codice fiscale 01353760554), è posta in liquidazione coatta amministrativa, ai sensi dell'art. 2545-terdecies del codice civile.

2. Considerati gli specifici requisiti professionali, come risultanti dal *curriculum vitae*, è nominato commissario liquidatore il dott. Tommaso Onori, nato a Terni (TR) il 5 maggio 1985 (codice fiscale NROTMS85E05L117W), ivi domiciliato in via Ercole Barbarasa n. 23.

Art. 2.

1. Al predetto commissario liquidatore spetta il trattamento economico previsto dal decreto del Ministro delle imprese e del made in Italy di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze del 3 novembre 2016, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 5 dicembre 2016.

2. Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

3. Il presente provvedimento potrà essere impugnato dinanzi al competente Tribunale amministrativo regionale, ovvero a mezzo di ricorso straordinario al Presidente della Repubblica, ove ne sussistano i presupposti di legge.

Roma, 8 giugno 2026

Il Ministro: URSO

26A03054

DECRETO 8 giugno 2026.

Liquidazione coatta amministrativa della «Vita Serena - società cooperativa sociale a responsabilità limitata in breve «Vita Serena - cooperativa sociale a r.l.»», in Pescara e nomina del commissario liquidatore.

IL MINISTRO DELLE IMPRESE
E DEL MADE IN ITALY

Visto l'art. 2545-terdecies del codice civile;

Visto il Titolo VII, Parte prima, del decreto legislativo 12 gennaio 2019, n. 14, recante «Codice della crisi d'impresa e dell'insolvenza in attuazione della legge 19 ottobre 2017, n. 155»;

Visto l'art. 390 del medesimo decreto legislativo;

Visto il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito nella legge 7 agosto 2012, n. 135;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 30 ottobre 2023, n. 174, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 281 del 1° dicembre 2023, con il quale è stato adottato il «Regolamento di organizzazione del Ministero delle imprese e del made in Italy»;

Visto il decreto-legge 11 novembre 2022, n. 173, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 dicembre 2022, n. 204, recante «Disposizioni urgenti in materia di riordino delle attribuzioni dei Ministeri»;

Viste le risultanze ispettive, dalle quali si rileva lo stato d'insolvenza della società cooperativa «Vita Serena - società cooperativa sociale a responsabilità limitata in breve «Vita Serena - cooperativa sociale a r.l.»»;

Considerato quanto emerge dalla visura camerale aggiornata, effettuata d'ufficio presso il competente registro delle imprese, dalla quale si evince che l'ultimo bilancio depositato dalla cooperativa, riferito all'esercizio al 31 dicembre 2021, evidenzia una condizione di sostanziale insolvenza in quanto, a fronte di un attivo patrimoniale di euro 41.240,00, si riscontra una massa debitoria di euro 48.224,00 ed un patrimonio netto negativo di euro - 9.945,00;

Considerato che in data 2 dicembre 2024 è stato assolto l'obbligo di cui all'art. 7 della legge 7 agosto 1990, n. 241, dando comunicazione dell'avvio del procedimento a tutti i soggetti interessati;

Considerato che la comunicazione di avvio dell'istruttoria, avvenuta tramite raccomandata A/R inviata al legale rappresentante della società al corrispondente indirizzo, così come risultante da visura camerale, non essendo presente un indirizzo PEC, e che la predetta comunicazione è tornata al mittente con la dicitura «sconosciuto»;

Considerato che in data 27 ottobre 2025 questa autorità di vigilanza ha trasmesso la suddetta comunicazione di avvio del procedimento al legale rappresentante all'indirizzo PEC risultante da visura camerale aggiornata, ai fini della corretta procedura di notificazione, che la stessa è stata consegnata e che non sono state formulate osservazioni e/o controdeduzioni;

Ritenuto di dover disporre la liquidazione coatta amministrativa della suddetta società cooperativa e nominare il relativo commissario liquidatore;

Considerato che la Direzione generale servizi di vigilanza ha designato il nominativo da proporre alla carica di commissario liquidatore della procedura in argomento mediante consultazione dell'elenco dei professionisti iscritti, di cui al punto 1, lettere a), c) e d) della direttiva ministeriale del 4 febbraio 2025, in osservanza a quanto stabilito dall'art. 2, lettera a), e dagli articoli 4 e 5 del decreto direttoriale del 28 marzo 2025;

Decreta:

Art. 1.

1. La società cooperativa «Vita Serena - società cooperativa sociale a responsabilità limitata in breve «Vita Serena - cooperativa sociale a r.l.»», con sede in Pescara (PE) (codice fiscale 01596440683), è posta in liquidazione coatta amministrativa, ai sensi dell'art. 2545-terdecies del codice civile.

2. Considerati gli specifici requisiti professionali, come risultanti dal *curriculum vitae*, è nominato commissario liquidatore il dott. Michele Iacovone, nato a Capracotta (IS) il 29 ottobre 1960 (codice fiscale CVNMHL60R29B682F), domiciliato in Pescara (PE), via Ravenna n. 3/4.



Art. 2.

1. Al predetto commissario liquidatore spetta il trattamento economico previsto dal decreto del Ministro delle imprese e del made in Italy di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze del 3 novembre 2016, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 5 dicembre 2016.

2. Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

3. Il presente provvedimento potrà essere impugnato dinanzi al competente Tribunale amministrativo regionale, ovvero a mezzo di ricorso straordinario al Presidente della Repubblica, ove ne sussistano i presupposti di legge.

Roma, 8 giugno 2026

Il Ministro: URSO

26A03055

DECRETO 8 giugno 2026.

Sostituzione del commissario liquidatore della «Glass e Management Italia società cooperativa in liquidazione», in Roma, in liquidazione coatta amministrativa.

IL MINISTRO DELLE IMPRESE
E DEL MADE IN ITALY

Visto l'art. 2545-terdecies del codice civile;

Visto il Titolo VII, Parte prima, del decreto legislativo 12 gennaio 2019, n. 14, recante «Codice della crisi d'impresa e dell'insolvenza in attuazione della legge 19 ottobre 2017, n. 155»;

Visto l'art. 390 del medesimo decreto legislativo;

Visto il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito nella legge 7 agosto 2012, n. 135;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 30 ottobre 2023, n. 174, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 281 del 1° dicembre 2023, con il quale è stato adottato il «Regolamento di organizzazione del Ministero delle imprese e del made in Italy»;

Visto il decreto-legge 11 novembre 2022, n. 173, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 dicembre 2022, n. 204, recante «Disposizioni urgenti in materia di riordino delle attribuzioni dei Ministeri»;

Visti gli articoli 37 e 199, regio decreto n. 267/1942;

Vista la legge 7 agosto 1990, n. 241 e successive modificazioni ed integrazioni;

Visti in particolare gli articoli 7 e 21-*quinquies* della citata legge 7 agosto 1990, n. 241;

Visto il decreto ministeriale del 26 gennaio 2015, n. 35/2015, con il quale la società cooperativa «Glass e Management Italia società cooperativa in liquidazione», con sede in Roma (codice fiscale 09568321005), è stata posta in liquidazione coatta amministrativa e l'avv. Valerio Giorgi ne è stato nominato commissario liquidatore;

Vista la nota dell'11 novembre 2021, con la quale la Direzione generale per i servizi di vigilanza ha diffidato il

commissario a depositare le relazioni semestrali mai pervenute sin dall'accettazione dell'incarico e a svolgere gli adempimenti obbligatori;

Tenuto conto che nella fattispecie, sussistendo evidenti e motivate ragioni di pubblico interesse, si è provveduto ai sensi dell'art. 7 della legge 7 agosto 1990, n. 241, a dare comunicazione dell'avvio del procedimento di revoca all'interessato con nota ministeriale prot. n. 442148 del 28 dicembre 2021, in applicazione dell'art. 21-*quinquies*, secondo comma, della legge n. 241/1990;

Ritenuto necessario provvedere alla revoca dell'avv. Valerio Giorgi dall'incarico di commissario liquidatore della predetta società cooperativa ed alla contestuale sostituzione dello stesso;

Considerato che la Direzione generale per i servizi di vigilanza ha designato il nominativo da preporre alla carica di commissario liquidatore della procedura in argomento, mediante consultazione dell'elenco dei professionisti iscritti, di cui al punto 1, lettere a), c) e d) della direttiva ministeriale del 4 febbraio 2025, in osservanza a quanto stabilito dall'art. 2, lettera a) e dagli articoli 4 e 5 del decreto direttoriale del 28 marzo 2025;

Decreta:

Art. 1.

1. Per le gravi motivazioni indicate in premessa, ai sensi dell'art. 21-*quinquies* della legge n. 241/1990, l'avv. Valerio Giorgi è revocato dall'incarico di commissario liquidatore della società cooperativa «Glass e Management Italia società cooperativa in liquidazione», con sede in Roma (codice fiscale 09568321005).

2. In sostituzione dell'avv. Valerio Giorgi, revocato, considerati gli specifici requisiti professionali, come risultanti dal *curriculum vitae*, è nominato commissario liquidatore della società cooperativa in premessa l'avv. Vincenzo Bassi, nato a Vasto (CH) il 21 maggio 1972 (codice fiscale BSSVCN72E21E372S), domiciliato in Roma, via Leone Magno n. 44.

Art. 2.

1. Al predetto commissario liquidatore spetta il trattamento economico previsto dal decreto del Ministro delle imprese e del made in Italy di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze del 3 novembre 2016, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 5 dicembre 2016.

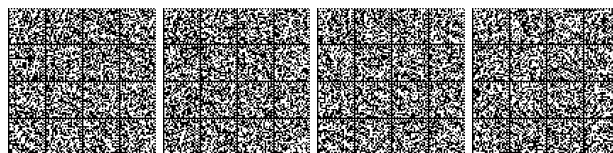
2. Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

3. Il presente provvedimento potrà essere impugnato dinanzi al competente Tribunale amministrativo regionale, ovvero a mezzo di ricorso straordinario al Presidente della Repubblica, ove ne sussistano i presupposti di legge.

Roma, 8 giugno 2026

Il Ministro: URSO

26A03056



DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 4 giugno 2026.

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di rilzabrutinib, «Wayrilz». (Determina n. 764/2026).

IL PRESIDENTE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze del 20 settembre 2004, n. 245: «Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come da ultimo modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n. 3, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale direttore tecnico-scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera c);

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione europea del 24 novembre 2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012, n. 189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Visto il decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10, recante «Adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano» e in particolare l'art. 4, comma 7 nella parte in cui prevede, nel termine di trenta giorni dalla data di entrata in vigore del suddetto decreto legislativo, che l'AIFA adotti le istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'A.I.C. e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'art. 4, anche con riguardo ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Visto il decreto del Ministro della salute del 6 marzo 2025, recante «Specifiche tecniche dell'identificativo univoco «Data Matrix» dei medicinali ad uso umano di cui al regolamento delegato (UE) 2016/161, in attuazione dell'art. 3, comma 3 del decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 84 del 10 aprile 2025;



Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, del 20 maggio 2025, recante «Disciplina del dispositivo, contenente le caratteristiche tecniche e grafiche e delle informazioni nel medesimo contenute», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 157 del 9 luglio 2025;

Considerata la determina AIFA n. 56 del 17 luglio 2025 di adozione delle istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'A.I.C. e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'art. 4, comma 7, del decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10, anche relativamente ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Vista la Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 30 gennaio 2026 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° dicembre 2025 al 31 dicembre 2025 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Considerato il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione scientifica ed economica (CSE) di AIFA in data 9-13 febbraio 2026;

Visti gli atti di ufficio;

Determina:

1. Le confezioni del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

WAYRILZ

descritte in dettaglio nell'allegato, che forma parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe, di cui all'art. 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, denominata classe C(nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

2. Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Servizio *on-line*:

<https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione>

il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

3. Per i medicinali, di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

4. La presente determina entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

5. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale «TrovaNormeFarmaco» accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 4 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5, della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di una domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco di nuova registrazione

WAYRILZ

Principio attivo: rilzabrutinib.

Titolare: Sanofi B.V.

Cod. procedura: EMEA/H/C/006425/0000.

GUUE: 30 gennaio 2026.

Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

«Wayrilz» è indicato per il trattamento della trombocitopenia immunitaria (ITP) in pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento delle malattie ematologiche.

Rilzabrutinib è per uso orale.

Le compresse possono essere assunte all'incirca alla stessa ora ogni giorno con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti che manifestano sintomi gastrointestinali, l'assunzione di rilzabrutinib durante i pasti può migliorare la tollerabilità. I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere con acqua. Le compresse non devono essere divise, frantumate o masticate, al fine di garantire il corretto rilascio dell'intera dose.

Confezioni autorizzate:

EU/1/25/1974/001 - A.I.C.: 052759014 /E, in base 32: 1LB2H6, 400 mg - compresse rivestite con film - uso orale - blister (PVC/PCTFE/alu) - 28 compresse;

EU/1/25/1974/002 - A.I.C.: 052759026 /E, in base 32: 1LB2HL, 400 mg - compresse rivestite con film - uso orale - blister (PVC/PCTFE/alu) - 56 compresse;



EU/1/25/1974/003 - A.I.C.: 052759038 /E, in base 32: 1LB2HY, 400 mg - compresse rivestite con film - uso orale - blister (PVC/PCTFE/alu) - 196 compresse.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR): i requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro sei mesi successivi all'autorizzazione.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Piano di gestione del rischio (RMP): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio: il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) deve garantire che, in ogni Stato membro in cui «Wayrilz» è commercializzato, tutti i pazienti che potrebbero utilizzare «Wayrilz» abbiano accesso/ricevano il seguente materiale educativo:

scheda paziente (inclusa in ogni confezione, insieme al foglio illustrativo per il paziente).

1. Materiale educazione per il paziente:

1.1 Scheda paziente

La scheda paziente è allineata con gli stampati del farmaco e comprende i seguenti elementi chiave:

rilzabrutinib non deve essere utilizzato da donne in gravidanza;

linguaggio che descrive come ridurre il potenziale rischio di esposizione durante la gravidanza basato su quanto segue:

un test di gravidanza deve essere effettuato prima dell'inizio del trattamento con rilzabrutinib,

le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con rilzabrutinib e per almeno un mese dopo l'ultima dose;

rilzabrutinib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale oppure che il partner maschile utilizzi un metodo barriera;

in caso di gravidanza durante il trattamento con rilzabrutinib, contatti immediatamente il medico curante;

contatti del prescrittore di rilzabrutinib;

le donne in età fertile devono essere invitate a parlare con il proprio professionista sanitario riguardo alla contraccezione durante l'assunzione di rilzabrutinib,

istruire il paziente a consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sulla sicurezza di rilzabrutinib.

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ematologo (RRL).

26A03137

DETERMINA 4 giugno 2026.

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di ranibizumab, «Ranluspec». (Determina n. 765/2026).

IL PRESIDENTE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze del 20 settembre 2004, n. 245: «Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come da ultimo modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n. 3, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale direttore tecnico-scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera c);

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;



Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012, n. 189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Visto il decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10, recante «Adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano» e in particolare l'articolo 4, comma 7 nella parte in cui prevede, nel termine di trenta giorni dalla data di entrata in vigore del suddetto decreto legislativo, che l'AIFA adotti le istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'A.I.C. e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'articolo 4, anche con riguardo ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Visto il decreto del Ministro della salute del 6 marzo 2025, recante «Specifiche tecniche dell'identificativo univoco «Data Matrix» dei medicinali ad uso umano di cui al regolamento delegato (UE) 2016/161, in attuazione dell'articolo 3, comma 3 del decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 10 aprile 2025, n. 84;

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, del 20 maggio 2025, recante «Disciplina del dispositivo, contenente le caratteristiche tecniche e grafiche e delle informazioni nel medesimo contenute», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 9 luglio 2025, n. 157;

Considerata la determina AIFA n. 56 del 17 luglio 2025 di adozione delle istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'A.I.C. e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'articolo 4, comma 7, del decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10, anche relativamente ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 31 marzo 2026 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'im-

missione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2026 al 28 febbraio 2026 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Considerato il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione scientifica ed economica (CSE) di AIFA in data 13 - 17 aprile 2026;

Vista la lettera di approvazione dell'Ufficio misure di gestione del rischio del 22 maggio 2026 (Prot. n. 0067857-22/05/2026-AIFA-UMGR-P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale RANLUSPEC (Ranibizumab);

Visti gli atti di ufficio;

Determina:

1. Le confezioni del seguente medicinale biosimilare per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

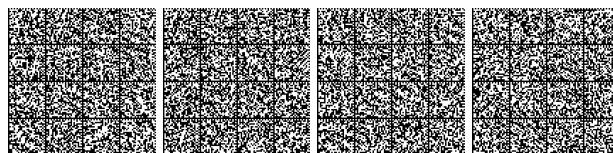
RANLUSPEC

descritte in dettaglio nell'allegato, che forma parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe, di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012, n. 189, denominata Classe C(nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

2. Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Servizio *on-line* <https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione> - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

3. Per i medicinali, di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito dalla legge 8 novembre 2012, n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'articolo 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

4. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/biosimilare è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale ovvero del rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'A.I.C. abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeuti-



tiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, siano state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti;

5. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/biosimilare è altresì, responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2, del decreto legislativo del 24 aprile 2006, n. 219, che impone di non includere negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscano a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale;

Gli articoli 3, 4 e 5 e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

6. La presente determina entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

7. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale «Trovanorme» accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 4 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5, della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di una domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco Biosimilare di nuova registrazione:

RANLUSPEC;

Principio attivo: Ranibizumab;

Codice ATC - S01LA04;

EMA/H/C/006502/000;

Titolare: Lupin europe GMBH;

GUUE: 31 marzo 2026.

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Conf. 001.

Ranluspec è indicato negli adulti per:

il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD);

il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME);

il trattamento della retinopatia diabetica proliferante (PDR);

il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale);

il trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV).

Conf. 002.

«Ranluspec» è indicato negli adulti per:

il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD);

il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME);

il trattamento della retinopatia diabetica proliferante (PDR);

il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale);

il trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV).

Modo di somministrazione

Conf. 001.

«Ranluspec» deve essere somministrato da un oculista qualificato, esperto in iniezioni intravitreali.

Conf. 001.

Flaconcini monouso solo per uso intravitreo.

Poiché il volume contenuto nel flaconcino (0,23 mL) è maggiore della dose raccomandata (0,05 mL per gli adulti), una parte del volume contenuto nel flaconcino deve essere eliminato prima della somministrazione.

Prima della somministrazione Ranluspec deve essere controllato visivamente per evidenziare la presenza di particelle e alterazioni cromatiche.

La procedura per l'iniezione deve essere effettuata in condizioni asettiche, che includono la disinfezione chirurgica delle mani, guanti sterili, un telino sterile e un blefarostato sterile (o equivalente) e la possibilità di effettuare una paracentesi sterile (se necessaria). Prima di effettuare la procedura intravitreale si deve valutare attentamente l'anamnesi del paziente per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Prima dell'iniezione devono essere somministrati un'anestesia adeguata ed un antimicrobico topico ad ampio spettro per disinfettare la superficie perioculare, oculare e palpebrale, come da pratica clinica.

Negli adulti l'ago per l'iniezione deve essere inserito 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbus in camera vitreale, evitando il meridiano orizzontale e dirigendo l'ago verso il centro del globo oculare. Iniettare il volume d'iniezione di 0,05 mL; cambiare la sede sclerale per le iniezioni successive.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Conf. 002.

«Ranluspec» deve essere somministrato da un oculista qualificato, esperto in iniezioni intravitreali.

Conf. 002.

Siringa preriempita monouso solo per uso intravitreo. La siringa preriempita contiene un volume maggiore della dose raccomandata di 0,5 mg. Il volume estraibile dalla siringa preriempita (0,1 mL) non deve essere usato completamente. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione. L'iniezione dell'intero volume della siringa preriempita può provocare sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria e il medicinale in eccesso, spingere lentamente lo stantuffo fino ad allineare il bordo inferiore della cupola del tappo di gomma con la linea nera di misurazione sulla siringa (equivalente ad un volume di 0,05 mL, cioè, 0,5 mg di ranibizumab).

Prima della somministrazione «Ranluspec» deve essere controllato visivamente per evidenziare la presenza di particelle e alterazioni cromatiche.

La procedura per l'iniezione deve essere effettuata in condizioni asettiche, che includono la disinfezione chirurgica delle mani, guanti sterili, un telino sterile e un blefarostato sterile (o equivalente) e la possibilità di effettuare una paracentesi sterile (se necessaria). Prima di effettuare la procedura intravitreale si deve valutare attentamente l'anamnesi del paziente per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità (vedere para-



grafo 4.4). Prima dell'iniezione devono essere somministrati un'anestesia adeguata ed un antimicrobico topico ad ampio spettro per disinfettare la superficie perioculare, oculare e palpebrale, come da pratica clinica.

L'ago per l'iniezione deve essere inserito 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbus in camera vitreale, evitando il meridiano orizzontale e dirigendo l'ago verso il centro del globo oculare. Iniettare il volume d'iniezione di 0,05 mL; cambiare la sede sclerale per le iniezioni successive. Ciascuna siringa preriempita deve essere usata esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/25/2012/001 - A.I.C.: 052897016 /E In base 32: 1LG97S - 10 mg/mL - Soluzione iniettabile - Uso intravitreo - Flaconcino (vetro) 0,23 mL - 1 flaconcino;

EU/1/25/2012/002 - A.I.C.: 052897028 /E In base 32: 1LG984 - 10 mg/mL - Soluzione iniettabile - Uso intravitreo - Siringa preriempita (COP) 0,165 mL - 1 siringa preriempita;

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR): i requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107-quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio: prima del lancio in ciascuno stato membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il materiale educativo finale con le autorità nazionali competenti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dopo discussione e in accordo con le autorità nazionali competenti di ciascuno Stato Membro in cui Ranluspec è commercializzato, deve assicurare che, al lancio e dopo il lancio, tutti gli oftalmologi che potrebbero usare «Ranluspec» siano provvisti del materiale informativo per il paziente.

Il materiale informativo per il paziente deve essere fornito sia come opuscolo informativo che in CD audio e deve contenere i seguenti elementi chiave:

foglio illustrativo con le informazioni per il paziente;

come prepararsi per il trattamento con «Ranluspec»;

quali sono gli step successivi al trattamento con «Ranluspec»;

segni e sintomi chiave di eventi avversi gravi inclusi aumento della pressione intraoculare, infiammazione intraoculare, distacco retinico, lacerazione retinica e endoftalmitis infettiva;

quando richiedere con urgenza l'attenzione dell'operatore sanitario.

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).

26A03138

DETERMINA 4 giugno 2026.

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di denosumab, «Ponlimsi». (Determina n. 766/2026).

IL PRESIDENTE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze del 20 settembre 2004, n. 245: «Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come da ultimo modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n. 3, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale direttore tecnico-scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni, con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera c);

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della



direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativi ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012, n. 189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Visto il decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10, recante «Adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano» e in particolare l'art. 4, comma 7, nella parte in cui prevede, nel termine di trenta giorni dalla data di entrata in vigore del suddetto decreto legislativo, che l'AIFA adotti le istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'A.I.C. e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'art. 4, anche con riguardo ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Visto il decreto del Ministro della salute del 6 marzo 2025, recante «Specifiche tecniche dell'identificativo univoco "Data Matrix" dei medicinali ad uso umano di cui al regolamento delegato (UE) 2016/161, in attuazione dell'art. 3, comma 3, del decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 10 aprile 2025, n. 84;

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, del 20 maggio 2025, recante «Disciplina del dispositivo, contenente le caratteristiche tecniche e grafiche e delle informazioni nel medesimo contenute», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 9 luglio 2025, n. 157;

Considerata la determina AIFA n. 56 del 17 luglio 2025 di adozione delle istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'A.I.C. e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'art. 4, comma 7, del decreto legislativo 6 febbraio 2025 n. 10, anche relativamente ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 19 dicembre 2025 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° novembre 2025 al 30 novembre 2025 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Considerato il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione scientifica ed economica (CSE) di AIFA in data 19-23 gennaio 2026;

Vista la lettera di approvazione dell'Ufficio misure di gestione del rischio del 28 maggio 2026 (Prot. n. 0070348-28/05/2026-AIFA-UMGR-) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale «Ponlimsi» (denosumab);

Visti gli atti di ufficio;

Determina:

1. La confezione del seguente medicinale biosimilare per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

PONLIMSI

descritta in dettaglio nell'allegato, che forma parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe, di cui all'art. 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, denominata classe C(nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

2. Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Servizio *on-line* <https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione> - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

3. Per i medicinali, di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

4. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/biosimilare è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale ovvero del rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'A.I.C. abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazio-



ne scientifica preliminare all'autorizzazione, siano state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti;

5. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/biosimilare è altresì, responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2, del decreto legislativo del 24 aprile 2006, n. 219, che impone di non includere negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscano a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale;

Gli articoli 3, 4 e 5 e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

6. La presente determina entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

7. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale «Trovanorme» accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 4 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5, della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe C(nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di una domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco biosimilare di nuova registrazione

PONLIMSI.

Codice ATC: M05BX04.

Principio attivo: Denosumab.

Titolare: Teva GmbH.

Cod. procedura: EMEA/H/C/006238/0000.

GUUE 19 dicembre 2025.

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, «Ponlinsi» riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca.

Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro della prostata ad aumentato rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1). Negli uomini con cancro della prostata, in trattamento con terapia ormonale ablativa, «Ponlinsi» riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali.

Trattamento della perdita ossea associata a terapia sistemica con glucocorticoidi a lungo termine, in pazienti adulti ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

La somministrazione deve essere eseguita da un soggetto adeguatamente formato per le tecniche di iniezione.

Per le istruzioni su uso, manipolazione e smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/25/1986/001 A.I.C.: 052677010 /E In base 32: 1L7LDL - 60 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 1 mL (60 mg/mL) - 1 siringa preriempita.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito *web* dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che sia implementata una scheda promemoria per il paziente riguardo l'osteonecrosi della mandibola/mascella.

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

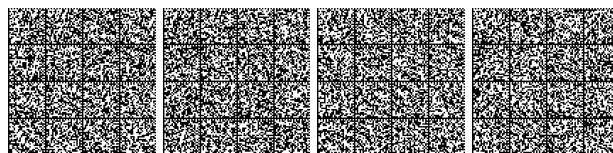
26A03139

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 39. (Determina n. 819/2026).

IL PRESIDENTE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana



del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come da ultimo modificato dal decreto 8 gennaio 2024, n. 3 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale direttore tecnico-scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004, recante «Note AIFA 2004», pubblicata nel supplemento ordinario n. 162 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004, e successive modificazioni;

Vista la determina AIFA 27 ottobre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 255 del 2 novembre 2005; che va a modificare la determina AIFA del 29 ottobre 2004 sopra citata;

Vista la determina AIFA 14 novembre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 269 del 18 novembre 2005, che annulla e sostituisce la determina AIFA del 27 ottobre 2005;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7, del 10 gennaio 2007, supplemento ordinario n. 6;

Considerato che, in data 26 marzo 2024, si è insediata la nuova Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA che concentra le funzioni e le competenze proprie sia della precedente CTS sia del CPR;

Visto il regolamento recante norme sull'organizzazione e sul funzionamento della Commissione scientifica ed economica del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, con delibera n. 89 del 15 dicembre 2025, e approvato dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione;

Tenuto conto che la Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA svolge le funzioni di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 come da ultimo modificato dall'art. 15 del decreto del Ministro della salute 8 gennaio 2024, n. 3, nonché le funzioni di supporto tecnico-consulativo all'Agenzia ai fini della contrattazione prevista dall'art. 48, comma 33, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326 sopracitato;

Vista la determina n. 73062 del 6 giugno 2024, a firma del direttore tecnico-scientifico, e successivi aggiornamenti, recante la costituzione del «Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT)» con l'obiettivo di effettuare una revisione delle Note AIFA e dei PT attualmente vigenti al fine di operare una semplificazione dell'attuale regolamentazione sulla base delle nuove evidenze scientifiche o a fronte dell'impiego di strumenti alternativi (linee di indirizzo prescrittive);

Vista la delibera n. 13 del 25 febbraio 2026, con la quale il consiglio di amministrazione ha disposto che siano sottoposte ad approvazione del consiglio di amministrazione le procedure individuate nella «Mappatura delle procedure di AIFA soggette a deliberazione del CdA o direttamente pubblicate in *Gazzetta Ufficiale*» da cui derivi un impatto di spesa farmaceutica in termini di aggravio e di risparmio;

Considerato che le Note AIFA sono uno strumento regolatorio volto a definire le condizioni di impiego dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, in seguito alla prescrizione in ambito territoriale da parte dei medici;

Tenuto conto che la Nota AIFA 39 disciplina la prescrizione di ormone della crescita e analoghi a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), confermando, contestualmente, il mandato all'Istituto superiore di sanità per l'attività di farmacovigilanza nazionale mediante RNA-OC al fine di stimare l'entità del ricorso alla terapia con



ormone della crescita nella popolazione italiana, in termini di incidenza e prevalenza, nonché di valutare l'appropriatezza prescrittiva;

Vista la determina AIFA n. 104/2023 del 21 marzo 2023, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 74 del 28 marzo 2023, recante «Aggiornamento della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 390/2021 del 6 aprile 2021»;

Preso atto della richiesta di revisione della Nota 39, inviata in data 3 aprile 2025 dall'Istituto superiore di sanità, per il tramite del responsabile del Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita (di seguito denominato RNAOC), avente ad oggetto «principalmente la revisione parziale e/o l'ampliamento di alcuni criteri diagnostici, nonché la riformulazione di specifici paragrafi al fine di migliorarne la chiarezza espositiva, (...) mantenendo invariati i contenuti sostanziali»;

Visti i pareri positivi sull'aggiornamento della Nota AIFA 39, resi dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco, in accordo con il Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT), nella seduta del 1°-5 dicembre 2025 e nella seduta del 9-13 febbraio 2026;

Visto il verbale della riunione del Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT) tenutasi in data 20 aprile 2026;

Vista la delibera n. 42 del 29 maggio 2026 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, concernente l'aggiornamento della Nota AIFA 39 finalizzato all'ampliamento e alla revisione di alcuni criteri diagnostici e prescrittivi anche mediante l'introduzione di ulteriori opzioni di testing diagnostico in linea con le più recenti evidenze scientifiche e linee guida internazionali, nonché alla riformulazione di specifici paragrafi al fine di migliorarne la chiarezza espositiva, mantenendo invariati i contenuti sostanziali e l'impianto regolatorio complessivo della Nota in esame;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. 104/2023 del 21 marzo 2023, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 39;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota 39

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 39, annesso alla determina AIFA n. 104/2023 del 21 marzo 2023, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 74 del 28 marzo 2023.

Art. 2.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 17 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ

ALLEGATO

NOTA AIFA 39

Ormone della crescita e analoghi (somatropina, somatrogon)

La prescrizione di ormone della crescita e analoghi a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende ospedaliere, Aziende sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle condizioni sotto indicate in base all'età del soggetto in trattamento.

Si sottolinea a tal proposito che la suddivisione in fasce d'età sotto riportata fa riferimento all'età del soggetto al momento della prescrizione e non al momento della prima diagnosi.

NB. Si richiama al rispetto di quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) delle diverse specialità medicinali, laddove questo preveda indicazioni e/o raccomandazioni più restrittive rispetto a quelle riportate nella presente Nota.

Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)

Se durante una crisi ipoglicemica l'ormone della crescita (GH) sierico <5 ng/mL e se è presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche RM (ectopia della neuroipofisi, ipoplasia della adenoipofisi con anomalie del peduncolo). In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita

Se la RM ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita (perdita di almeno 0,5 DS di lunghezza) valutato per almeno sei mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia. In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

Età evolutiva.

Nelle seguenti condizioni:

1) Bassa statura da deficit di GH (GHD), definita dai seguenti parametri:

I. Parametri clinico - auxologici:

a) statura ≤ -3 DS;

oppure

b) statura ≤ -2 DS e velocità di crescita/anno $\leq -1,0$ DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno per l'età nei bambini di età superiore a due anni;

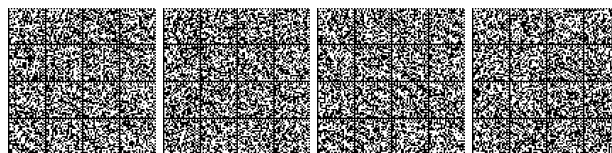
oppure

c) statura $\leq -1,5$ DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi;

oppure

d) velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita;

oppure



e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.

associati a:

II. Parametri di laboratorio:

Risposta di GH < 8 µg/L a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti.

Uno dei due test può essere GHRH+arginina, laddove disponibile, ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH <20 µg/L.

Nota: nei pazienti con diagnosi di GHD effettuata prima del 2014 (nota 39 in cui il cut-off per il GHD era GH <10 ng/mL) non è necessario ripetere i test da stimolo per la conferma diagnostica.

2) Craniofaringioma e altri tumori ipotalamo-ipofisari con riduzione della statura di 0,5 DS/anno/annualizzato.

Nota: nei casi che presentano 2 o più difetti ipofisari non è necessario effettuare i test di stimolo.

3) Deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente;

4) Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;

5) Soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, dimostrata geneticamente, in assenza di sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno non trattata, tumore in fase attiva, psicosi attiva;

6) Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente;

7) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-*Small for Gestational Age*), diagnosticati sulla base dei seguenti criteri:

a) Peso alla nascita nei nati singoli ≤ -2 DS (< 3° centile) per l'età gestazionale, secondo le tavole di Bertino;

e/o

b) Lunghezza alla nascita ≤ -2 DS secondo le tavole di Bertino;

associate a:

età ≥ 4 anni, al momento della proposta di terapia con ormone della crescita e analoghi;

statura ≤ -2,5 DS e velocità di crescita < 50° centile;

8) Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura ≤ -2,0 DS.

Età di transizione.

Si definisce «età di transizione» quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Durante tale periodo la terapia con somatropina può proseguire:

a) senza rivalutazioni nei soggetti con:

1) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;

2) panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente tre o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti, inclusi i soggetti che hanno anche diagnosi di Sindrome di Prader-Willi.

b) con rivalutazione (re-testing) in tutti gli altri soggetti con GHD e nei soggetti con diagnosi di Sindrome di Prader-Willi, dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH, se:

1) deficit di GH confermato con GH < 6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT);

2) deficit di GH confermato con GH < 6 µg/L dopo glucagone.

3) deficit di GH confermato con GH < 19 µg/L dopo GHRH+arginina, laddove disponibile.

Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con rGH nelle seguenti patologie:

Sindrome di Turner;

insufficienza renale cronica;

soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA);

soggetti con alterata funzione del gene SHOX;

soggetti con sindrome di Noonan accertata geneticamente.

Età adulta.

La terapia con rGH in età adulta è indicata nei casi di GHD determinato da:

1) Ipopituitarismo da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari;

2) Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan;

3) Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata;

Test per la diagnosi di GHD nell'età adulta: il cut-off del GH per la diagnosi di GHD dipende dal test diagnostico utilizzato, dal BMI e dall'età.

I test diagnostici per GHD sono:

Test dell'ipoglicemia insulinica (ITT):

in pazienti normopeso o sovrappeso (BMI < 29,9 kg/m²) e con età > 25 anni: GHD se GH < 3 µg/L

Test al glucagone:

in pazienti normopeso o sovrappeso (BMI ≥ 25 e < 29,9 kg/m²) e alta probabilità pre-test di GHD: GH ≤ 3 µg/L;

in pazienti obesi (BMI > 30 kg/m²) o sovrappeso (BMI ≥ 25 e < 29,9 kg/m²) con bassa probabilità pre-test di GHD: GH ≤ 1 µg/L.

Test al GHRH+arginina (laddove disponibile):

in pazienti normopeso (BMI ≥ 18,5 - ≤ 24,9 kg/m²) o sovrappeso (BMI ≥ 25 e < 29,9 kg/m²) e con età > 25 anni: GHD se GH < 9 µg/L.

in pazienti obesi (BMI > 30 kg/m²): GHD se GH < 4 µg/L;

Test con Macimorelin (attualmente non rimborsato dal SSN):

il cut-off non è BMI dipendente: GHD se GH ≤ 2,8 µg/L

In pazienti con tre altri deficit ipofisari già accertati, il test di stimolo per la diagnosi di GHD non è necessario in quanto la presenza del deficit è altamente probabile (>95%) e dimostrata da valori di IGF-I valutati per cut-off di età- e sesso-dipendenti inferiori al valore normativo di riferimento. Pertanto, solo in questa tipologia di pazienti la prescrizione di GH può essere effettuata senza esecuzione del test di stimolo.

Descrizione completa della nota: razionale.

1. Età evolutiva.

Uno dei due test per la diagnosi di GHD può essere GHRH+arginina, laddove disponibile, e in tal caso per GHD si intende una risposta di GH < 20 µg/L.

La terapia con somatropina può essere rimborsata solo se autorizzata dalla Commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita e analoghi in soggetti di età inferiore a 8 anni nelle femmine e 9 anni nei maschi o di età maggiore purché impuberi (G1, B1, PH1 di Tanner), con età ossea inferiore ai 10 anni nelle femmine e 11 anni nei maschi, con statura < -3 DS oppure statura < -2,5 DS e velocità di crescita/anno < -1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e che pur non presentando una chiara riduzione dei livelli di GH ricadono in una condizione clinicamente riconducibile al deficit di GH.

Nel craniofaringioma una riduzione significativa della velocità di crescita è considerata tale quando è una diminuzione di almeno 0,5 DS/anno (vedi I. Parametri clinico - auxologici dell'età evolutiva e bibliografia allegata alla nota). Pertanto, una velocità di crescita < -1 DS nell'ultimo anno o una diminuzione dell'altezza espressa in DS di oltre 0,5 DS nell'ultimo anno/annualizzato può essere considerata suggestiva di GHD in un soggetto con craniofaringioma. La velocità di crescita di 6 mesi annualizzata è sufficiente per considerare il trattamento con rGH senza ricorrere alla diagnosi biochimica mediante i test di stimolo.

Nella sindrome di Turner, nei pazienti con IRC, e nei bambini SGA, SHOXD e sindrome di Noonan, la terapia deve essere sospesa al raggiungimento della statura finale.

Il dosaggio delle formulazioni a base di somatropina non dovrà superare 50 µg/kg/die (raccomandazione EMA).



Analoghi della somatotropina e terapia *Long-Acting*: gli analoghi long acting della somatotropina non sono indicati per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con scarso accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non abbiano ricevuto anche una diagnosi di GHD.

Valutazione del trattamento e interruzione.

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza della somatotropina long acting deve essere presa in considerazione a intervalli di circa 6-12 mesi e può essere valutata esaminando i parametri auxologici, la biochimica (IGF-1, ormoni, livelli di glucosio) e la fase puberale. Nel corso del trattamento, si raccomanda il monitoraggio di routine dei livelli sierici di DS dell'IGF-1. Durante la pubertà devono essere prese in considerazione valutazioni più frequenti.

Il trattamento deve essere interrotto quando vi è evidenza di saldatura delle epifisi. Il trattamento deve essere interrotto anche nei pazienti che hanno raggiunto l'altezza finale o che sono prossimi al suo raggiungimento, cioè caratterizzati da una velocità di crescita staturale < 2 cm/anno o da un'età ossea > 14 anni nelle ragazze o > 16 anni nei ragazzi.

2. Età di transizione.

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente almeno 3 deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) già accertati, la presenza del deficit di GH è fortemente probabile e pertanto i test di stimolo non sono necessari.

3. Età adulta.

Il rigoroso rispetto dei criteri clinici ed ormonali per la diagnosi di GHD esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo della somatotropina. I test disponibili per la diagnosi di GHD nell'adulto includono:

Test dell'ipoglicemia insulinica (ITT): il test ITT richiede stretta supervisione medica e infermieristica dedicata per tutta la durata del test per il timore di ipoglicemia (con necessità di esecuzione in regime di Day Hospital): è pericoloso in alcuni pazienti per i potenziali effetti collaterali legati alla neuroglicopenia (fino alla perdita di coscienza, con il rischio di crisi epilettiche) ed è del tutto controindicato nei pazienti anziani e in quelli a rischio cardio-cerebrovascolare. Inoltre, i pazienti con insulino-resistenza possono non raggiungere l'ipoglicemia perché richiedono alte dosi di insulina, con l'aumento del rischio di ipoglicemia tardiva.

Test glucagone: il test al glucagone prevede la somministrazione di glucagone, 1 mg i.m. (1,5 mg nei soggetti con peso superiore ai 90 Kg) e, previa inserzione di ago-cannula e.v., raccolta di campioni ematici per la determinazione di GH (determinazioni di GH ai tempi: 0', +30', +60', +90', +120', +150', +180', +210', +240'). Il valore al picco del GH non sembra essere influenzato né dall'età del paziente, né dal genere. La durata del test può essere ridotta a 3 ore, riducendo il numero dei campioni prelevati, senza compromettere l'accuratezza diagnostica. Il test con Glucagone riconosce una ottima tollerabilità e rari effetti collaterali (talvolta riferita nausea e possibilità di lievi ipoglicemie tardive).

Test con Macimorelin (attualmente non rimborsato dal SSN): il test prevede la somministrazione orale del peptide GHRP (agonista del recettore della ghrelina sulle cellule somatotrope ipofisarie) alla dose di 0,5 mg per Kg di peso corporeo con determinazione dei valori di GH ai tempi +30', +45', +60' e +90'. Il test è solitamente ben tollerato e con scarsi effetti collaterali (talvolta lieve disgeusia). Tuttavia, in alcuni pazienti è stato segnalato un aumento del QT in conseguenza alla somministrazione di Macimorelin: ne viene pertanto consigliato un cauto utilizzo in pazienti con note condizioni pro-aritmiche o in quei pazienti che sono già in terapia con farmaci di per sé in grado di determinare un allungamento del QT.

Test GHRH + arginina.

Laddove disponibile, il test GHRH+ arginina è da considerarsi la scelta diagnostica migliore.

Il Test GHRH + arginina negli adulti:

in pazienti obesi (BMI >30 kg/m²): GHD se GH <4 µg/L;

in pazienti normopeso o sovrappeso (BMI <29,9 kg/m²) e con età >25 anni: GHD se GH <9 µg/L.

4. Attività sportiva.

Per chiunque pratici attività sportiva organizzata sotto l'egida della Federazione internazionale competente e/o del CONI e/o del Comitato italiano paralimpico (CIP), anche se il trattamento che effettua è contemplato dalla Nota 39, è comunque necessario ottenere l'esenzione ai fini terapeutici nel rispetto della normativa antidoping. In accordo con le linee guida della WADA (TUE Physician Guidelines GHD Version 2.1 and 2.2 July 2020. Growth hormone deficiency and other indications for growth hormone therapy. Adult-Child and adolescent), i cut-off per l'adulto sono <5 ng/ml per l'ITT, <2,7 ng/ml per il test al Macimorelin, <3 ng/ml per il test al Glucagone; mentre per il bambino e l'adolescente il cut-off è <7 ng/ml in 2 consecutivi test di stimolo come ITT, Arginina, Glucagone, Clonidina. mentre per il retesting dopo washout, i cut-off sono per l'ITT <5 ng/mL, per il Glucagone <5 ng/ml e per il Macimorelin <2,8 ng/ml.

5. Commissioni regionali.

In ogni regione sono costituite le Commissioni regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica relativa alla terapia con ormone della crescita e analoghi a livello regionale.

Le Commissioni svolgono attività valutativa, quale, ad esempio, individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione o monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento, e autorizzativa nei casi di richieste specifiche sottoposte dai centri clinici. Le Commissioni, previa valutazione di tutta la documentazione necessaria, possono autorizzare esclusivamente la rimborsabilità della terapia con ormone della crescita e analoghi nei casi di indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica del farmaco) ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota. Si ribadisce che l'uso di un farmaco a base di ormone della crescita e analoghi per una patologia non compresa nelle indicazioni autorizzate è da ritenersi off-label ed è, pertanto, soggetto alla normativa vigente.

A tal proposito, si consiglia di prendere visione dei documenti su tale tema elaborati congiuntamente dalle società scientifiche, dall'AIFA e dall'Istituto superiore di sanità.

6. Sorveglianza.

L'Istituto superiore di sanità (ISS) è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato dell'ormone della crescita (Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita-RNAOC), incluso nel decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 3 marzo 2017-allegato B (G.U. 12 maggio 2017). L'attività del registro nazionale si svolge in stretta collaborazione con le Commissioni regionali, nominate dalle singole regioni, che indicano i centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita e analoghi e supervisionano l'attività dei centri stessi. La registrazione delle prescrizioni nel registro dell'ISS, o in registri regionali (compreso quello delle malattie rare), che devono comunque prevedere la raccolta delle informazioni richieste dalla Nota 39 e l'integrazione nel rapporto nazionale del RNAOC, è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto superiore di sanità provvederà a redigere un rapporto e a inviarlo all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e alla conferenza degli assessori alla sanità delle regioni e province autonome.

Bibliografia:

Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May; 83(5):1615-8.

Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15: 252-58.

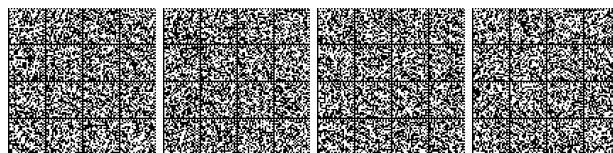
Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Bona G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared with Other European Studies *J. Pediatr Gastroenterol Nutrition.* 2010; 51: 353-61.

Billar BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May; 87(5):2067-79.

Cappa M, d'Aniello F, Digilio MC, Gagliardi MG, Minotti C, Leoncini PP, Pietropoli A, Nicolucci A, Graziano G, Ubertini G. Nononan Syndrome Growth Charts and Genotypes: 15-Year Longitudinal Single-Centre Study. *Horm Res Paediatr.* 2024 Jul 22:1-13.



- Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26: 54-63.
- Caputo M, Pigni S, Mele C, Pitino R, Marzullo P, Prodam F, Aimaretti G. The history of an effective, specific and sensitive diagnostic test: the GHRH test in clinical practice. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 Dec 17.
- Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*. 2005 Feb; 152(2):165-70.
- Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G, Lombardi G. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov;94(11):4414-22.
- Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Cheung PT, Choong CSY, Cohen LE, Cohen P, Dauber A, Deal CL, Gong C, Hasegawa Y, Hoffman AR, Hofman PL, Horikawa R, Jorge AAL, Juul A, Kamenický P, Khadilkar V, Kopchick JJ, Kriström B, Lopes MLA, Luo X, Miller BS, Misra M, Netchine I, Radovick S, Ranke MB, Rogol AD, Rosenfeld RG, Saenger P, Wit JM, Woelfle J. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1):1-14. doi: 10.1159/000502231. Epub 2019 Sep 12.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3990-93.
- Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *End Pract* 2009; 15: 1.
- Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol*. 2005 Aug;153(2):257-64.
- Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol*. 2007.
- Cuboni D, Caputo M, Ghigo E, Aimaretti G, Gasco V. Once upon a time: the glucagon stimulation test in diagnosing adult GH deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2024 Jul;47(7):1621-1631.
- Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone. *Ped Research*. 2005;57: 216-22.
- Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004;363:1977-87.
- Deal CL, Tony M, Hbybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87.
- Fava D, Guglielmi D, Pepino C, Angelelli A, Casalini E, Varotto C, Panciroli M, Tedesco C, Camia T, Naim A, Allegri AEM, Patti G, Napoli F, Gastaldi R, Parodi S, Salerno M, Maghnie M, Di Iorgi N. Accuracy of Glucagon Testing Across Transition in Young Adults With Childhood-Onset GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Dec 18;110(1):78-90.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karaviti N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):3888-392.
- Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Review. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2008 Feb;18(1):1-16.
- Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, and Murado MH on behalf of the Drug and Therapeutics and Ethics Committees of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and IGF-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary IGF-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86:361-397.
- Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;30(6):785-794.
- Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Fratangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175: 41-47.
- Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol*. 157: 695, 2007.
- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhase J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schlüter G, Gencik M, Überlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015 Apr 14;112(8):1392-7.
- Loche S, Di Iorgi N, Patti G, Noli S, Giaccardi M, Olivieri I, Ibba A, Maghnie M. Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Endocr Dev*. 2018; 33:46-56.
- Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology*, 2005; 152:589-96.
- Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamuspituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 496-509.
- Marzullo P, Marcassa C, Minocci A, Campini R, Eleuteri E, Gondoni LA, Aimaretti G, Sartorio A, Scacchi M, Grugni G. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):2106-14.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1587-609.
- Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End*. 2005; 152:835-43.
- Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Growth Hormone Deficiency in Adults. Up to Date®, 2023.
- Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12: 323-41.
- Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtker KW, Pfister SM, Walsh MF, Wasserman JD, Zelle K, Kratz CP. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 15;23(12):e83-e90.
- Wit JM et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 18:89-110, 2008.



Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract.* 2019; 25:1191–232.

Yuen KCJ, Chong LE, Rhoads SA et al. Evaluation of adult growth hormone deficiency: current and future perspectives. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2013 Feb 28.

Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS et al. Diagnosis and testing for GH deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocrine Connections* 2023,12(7): e220504.

26A03201

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 74. (Determina n. 820/2026).

IL PRESIDENTE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come da ultimo modificato dal decreto 8 gennaio 2024, n. 3 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale*, Serie generale, n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del consi-

glio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale direttore tecnico - scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004, recante «Note AIFA 2004», pubblicata nel supplemento ordinario n. 162 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004, e successive modificazioni;

Vista la determina AIFA 27 ottobre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 255 del 2 novembre 2005; che va a modificare la determina AIFA del 29 ottobre 2004 sopra citata;

Vista la determina AIFA 14 novembre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 269 del 18 novembre 2005, che annulla e sostituisce la determina AIFA del 27 ottobre 2005;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 7, del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Considerato che, in data 26 marzo 2024, si è insediata la nuova Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA che concentra le funzioni e le competenze proprie sia della precedente CTS sia del CPR;

Visto il regolamento recante norme sull'organizzazione e sul funzionamento della Commissione scientifica ed economica del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, con delibera n. 89 del 15 dicembre 2025, e approvato dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione;

Tenuto conto che la Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA svolge le funzioni di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 come da ultimo modificato dall'art. 15 del decreto del Ministro della salute 8 gennaio 2024, n. 3, nonché le funzioni di supporto tecnico-consulativo all'Agenzia ai fini della contrattazione prevista dall'art. 48, comma 33, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326 sopracitato;



Vista la determina n. 73062 del 6 giugno 2024, a firma del direttore tecnico-scientifico, e successivi aggiornamenti, recante la costituzione del «Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT)» con l'obiettivo di effettuare una revisione delle Note AIFA e dei PT attualmente vigenti al fine di operare una semplificazione dell'attuale regolamentazione sulla base delle nuove evidenze scientifiche o a fronte dell'impiego di strumenti alternativi (linee di indirizzo prescrittive);

Vista la delibera n. 13 del 25 febbraio 2026, con la quale il consiglio di amministrazione ha disposto che siano sottoposte ad approvazione del consiglio di amministrazione le procedure individuate nella «Mappatura delle procedure di AIFA soggette a deliberazione del CdA o direttamente pubblicate in *Gazzetta Ufficiale*» da cui derivi un impatto di spesa farmaceutica in termini di aggravio e di risparmio;

Considerato che le Note AIFA sono uno strumento regolatorio volto a definire le condizioni di impiego dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, in seguito alla prescrizione in ambito territoriale da parte dei medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta;

Tenuto conto che la Nota AIFA n. 74 disciplina la prescrizione dei farmaci per l'infertilità femminile e maschile;

Vista la determina AIFA n. 1334/2018 del 10 agosto 2018, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 199 del 28 agosto 2018, recante «Aggiornamento della Nota 74 di cui alla determina 4 gennaio 2007: "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci"», che disciplina la prescrizione, a carico del Servizio sanitario nazionale, dei farmaci a base di Coriofollitropina alfa, Coriogonadotropina alfa, Follitropina alfa, Follitropina alfa/Lutropina alfa, Follitropina beta, Follitropina delta, Lutropina alfa, Menotropina e Urofollitropina per il trattamento dell'infertilità femminile e maschile;

Preso atto che il decreto del Ministro della salute del 25 novembre 2024, recante «Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale, n. 302 del 27 dicembre 2024, di aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza (LEA), dispone che le tecniche di procreazione medicalmente assistite (PMA), sia omologhe sia eterologhe, possano essere erogate fino al compimento del quarantaseiesimo anno di età della donna;

Vista l'istanza del 28 gennaio 2026, acquisita agli atti della Direzione tecnico-scientifica e trasmessa per il tramite dell'Ufficio 2 del Dipartimento della programmazione, dei dispositivi medici, del farmaco e delle politiche in favore del Servizio sanitario nazionale – ex Direzione generale dei dispositivi medici e del farmaco – con la quale l'Associazione italiana fertilità (AIFe) ha richiesto di allineare il limite di età previsto dalla Nota

AIFA 74 a quanto stabilito dal nomenclatore tariffario aggiornato dei Livelli essenziali di assistenza (LEA) 2025 sopra citato;

Considerato che la Nota AIFA 74, attualmente in vigore, prevede il limite massimo di età di 45 anni per la donna, ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei farmaci per il trattamento dell'infertilità;

Visto il parere reso dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco nella seduta del 16-20 marzo 2026, in accordo con il Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT), con il quale ha ritenuto necessario aggiornare il testo della Nota AIFA 74 al fine di armonizzarlo al limite di età nella disciplina della prescrizione farmacologica per la procreazione medicalmente assistita a quanto stabilito dal nuovo nomenclatore tariffario dei Livelli essenziali di assistenza (LEA) 2025;

Visto il verbale della riunione del Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei Piani terapeutici (PT) tenutasi in data 20 aprile 2026;

Vista la delibera n. 41 del 29 maggio 2026 del Consiglio di amministrazione dell'AIFA, concernente l'aggiornamento della nota AIFA n. 74 in armonizzazione ai nuovi Livelli essenziali di assistenza (LEA) 2025;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'Allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'Allegato alla determina AIFA n. 1334/2018 del 10 agosto 2018, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 74;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota 74

L'Allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 74, annesso alla determina AIFA n. 1334/2018 del 10 agosto 2018, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 199 del 28 agosto 2018.

Art. 2.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 17 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ



NOTA 74

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile: • Corifollitropina alfa • Coriogonadotropina alfa • Follitropina alfa • Follitropina alfa/Lutropina alfa • Follitropina beta • Follitropina delta • Lutropina alfa • Menotropina • Urofollitropina	La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: • trattamento dell'infertilità femminile: in donne fino al compimento di 46 anni di età con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml • trattamento dell'infertilità maschile: in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml • preservazione della fertilità femminile: in donne fino al compimento di 46 anni di età affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente. - o Corifollitropina alfa - o Coriogonadotropina alfa - o Follitropina alfa - o Follitropina beta - o Follitropina delta - o Menotropina - o Urofollitropina
---	--

BACKGROUND

L'infertilità di coppia, definita come l'incapacità a concepire figli dopo un anno di rapporti sessuali regolari senza adozione di misure contraccettive, è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilità nei paesi industrializzati avanzati.

Le cause dell'infertilità possono essere ricondotte a fattori maschili, come alterazioni quantitative e qualitative dei parametri seminali, a fattori femminili, come disturbi ovulatori, patologie ovariche, difetti tubarici e cervicali, e a fattori riferiti a entrambi i membri della coppia. In particolare, i dati del registro italiano sulla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) indicano che, tra le coppie che accedono a tecniche PMA di secondo o terzo livello, l'infertilità è dovuta a cause femminili nel 39.7% dei casi (infertilità endocrino-



ovulatoria, ridotta riserva ovarica, fattore tubarico, endometriosi, fattore multiplo, poliabortività); maschi nel 26.5%; di coppia nel 18.4%; a cause idiopatiche nel 14.8% dei casi, altro (fattore genetico) 0.7%¹.

L'approccio farmacologico all'infertilità di coppia dipende, ovviamente, dal fattore eziologico e si avvale di varie molecole. Uno dei capisaldi della terapia sia nell'uomo che nella donna è rappresentato dall'impiego delle gonadotropine umane FSH ed LH da sole o in combinazione.

Nella donna il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è indicato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulari. L'indicazione all'uso delle gonadotropine si è notevolmente ampliata negli ultimi decenni, in quanto le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normo-ovulanti sottoposte ad iperstimolazioni ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET, ICS).

Nell'uomo l'uso delle gonadotropine ha un fondamento razionale nella terapia sostitutiva dell'ipogonadismo ipogonadotropo, dove il deficit di gonadotropine è il responsabile dell'assenza di spermatogenesi e la somministrazione di preparati ad azione LH e FSH-simile avvia la maturazione tubolare e porta alla comparsa di spermatozoi nell'eiaculato.

Nelle donne affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente l'induzione della crescita follicolare ai fini della crioconservazione degli ovociti maturi rappresenta un'opportunità importante per perseguire un obiettivo di guarigione dal cancro con la preservazione di tutte le funzioni vitali, incluse la fertilità e il desiderio di procreazione.

EVIDENZE DISPONIBILI

Le gonadotropine sono una famiglia di ormoni di origine ipofisaria che esercitano un effetto stimolante sulle gonadi maschili e femminili e includono l'ormone follicolo-stimolante (FSH), l'ormone luteinizzante (LH) e la gonadotropina corionica (HCG). Le gonadotropine utilizzate a scopo farmacologico si possono ottenere per estrazione da urina umana o mediante tecnologia del DNA ricombinante, prodotte tramite transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unità geniche che codificano per l'FSH. Recentemente è stata messa a punto una nuova forma di FSH ricombinante, la coriofollitropina alfa, che presenta una lunga durata di azione e richiede quindi una sola somministrazione invece delle somministrazioni giornaliere degli altri tipi di FSH.

Nelle donne la perdita progressiva del potenziale di fertilità con il passare degli anni è dovuta principalmente al declino quantitativo e qualitativo dei follicoli ovarici e quindi degli ovociti, processo questo che si accentua durante la quarta decade di vita. La stimolazione ovarica con gonadotropine per l'induzione dello sviluppo dei follicoli multipli rappresenta una tappa fondamentale nei cicli di fecondazione assistita, permettendo un miglioramento significativo dei risultati clinici. Esistono differenti protocolli di induzione della crescita follicolare per la PMA e, grazie alla disponibilità di nuove molecole e alla possibilità di effettuare un'approfondita valutazione della funzionalità ovarica, si è arrivati ad una sempre

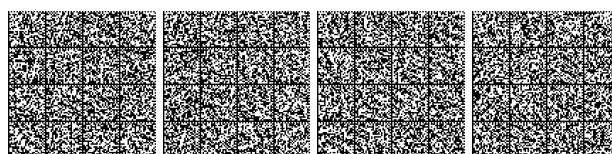


maggior individualizzazione del protocollo di stimolazione in base all'età della donna, alla riserva ovarica e ad eventuali stimolazioni precedenti². La tipologia di gonadotropine e la dose ottimale di FSH da impiegare per ottimizzare i risultati minimizzando i rischi devono essere basate sulla predizione della risposta ovarica di ogni singola paziente. I protocolli di induzione della crescita follicolare devono pertanto essere gestiti in centri clinici altamente specializzati per le tecniche di PMA.

Nell'uomo l'efficacia dell'utilizzo delle gonadotropine come terapia sostitutiva dell'ipogonadismo ipogonadotropo, sia primitivo che secondario, è ampiamente riconosciuta³. Il ruolo delle gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica è invece ancora dibattuto in letteratura e i differenti studi condotti in merito non offrono sufficienti ed inequivocabili evidenze di un miglioramento significativo della percentuale di fecondazione e di gravidanze e dei parametri nemaspermici convenzionali nei pazienti trattati con differenti formulazioni di FSH. Sebbene una recente revisione della Cochrane sull'impiego delle gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica abbia mostrato una differenza statisticamente significativa nella percentuale globale di gravidanze per coppia a favore del gruppo in trattamento con gonadotropine con un 16% di gravidanze nel gruppo trattato rispetto al 7% nel gruppo di controllo⁴, le più recenti linee guida europee non consigliano il trattamento con gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica.

Nelle persone con patologie oncologiche i trattamenti oncologici antiproliferativi sono associati ad un elevato rischio di infertilità temporanea o permanente. Il tasso di infertilità iatrogena è variabile e dipende da più fattori: classe, dose e posologia del farmaco impiegato, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento, età e sesso dei pazienti, anamnesi di pregressi trattamenti per l'infertilità. Nella tabella che segue è riassunto il rischio associato ai principali trattamenti oncologici autorizzati con aggiornamento al 2015 (Tabella 1).

Tabella 1. Rischio di amenorrea permanente nelle donne sottoposte a trattamenti oncologici [Fonte: AIOM 2015_ Linee guida Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici]	
Grado del rischio	Trattamento
Rischio elevato (>80%)	• Trapianto di cellule staminali ematopoietiche con ciclofosamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosamide/busulfano • Radioterapia esterna che includa nel campo d'irradiazione le ovaie • CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età >40 anni
Rischio intermedio	• CMF, CAF, CEF, per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni • AC, per 4 cicli in una donna con età >40 anni
Rischio basso (<20%)	• ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina) • CHOP (ciclofosamide/doxorubicina/vincristina/prednisone)



	• CVP (ciclofosfamide /vincristina/prednisone) • AML (antracicline/citarabina) • ALL (polichemioterapia) • CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età <30 anni • AC 4 cicli in una donna di età <40 anni
Rischio molto basso o assente	• Vincristina • Metotrexate • Fluorouracile
Rischio sconosciuto	• Taxani • Oxaliplatino • Irinotecan • Anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) • Inibitori della tirosin-chinasi (erlotinib, imatinib)

Tra le strategie per prevenire il danno a carico delle gonadi nella donna con patologia oncologica l'utilizzo di gonadotropine per l'induzione della crescita follicolare ai fini della crioconservazione degli ovociti maturi non è considerata più una tecnica sperimentale dal gennaio 2013⁵ e rappresenta dunque la tecnica di prima scelta nelle pazienti che possano dilazionare l'inizio della terapia antineoplastica di 15 giorni e che abbiano una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente di ovociti. Le linee guida della Practice Committee of ASRM, dell'ASCO, dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e le Linee Guida dell'AiOM raccomandano l'applicazione estensiva della crioconservazione degli ovociti quale metodica di tutela della fertilità nelle pazienti con patologie neoplastiche⁶⁻⁸. Nei protocolli standard l'induzione della crescita follicolare multipla inizia nei primi giorni della fase follicolare ed è quindi necessario attendere la comparsa del ciclo mestruale, cosa che in alcuni casi può ulteriormente ritardare l'inizio della chemioterapia. Per le pazienti oncologiche sono stati proposti dei "protocolli di emergenza" che prevedono l'inizio della stimolazione in qualsiasi giorno del ciclo mestruale riducendo notevolmente i tempi di attesa nei casi in cui la paziente sia in fase follicolare tardiva o luteale al momento della decisione di intraprendere il congelamento ovocitario. È stato dimostrato che il recupero ovocitario è adeguato anche nei cicli in cui la stimolazione inizia lontano dalla fase post-mestruale. Per donne con tumori ormono-responsivi (mammella, endometrio), sono stati sviluppati inoltre approcci alternativi di stimolazione ormonale utilizzando tamoxifene o inibitori dell'aromatasi, così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni. In tutti i casi la scelta del dosaggio di gonadotropine deve essere individualizzata per conciliare la migliore stimolazione con i minori rischi di iperstimolazione.

Non è ancora chiaro se la risposta ovarica alla stimolazione nelle pazienti oncologiche sia peggiore rispetto ai controlli sani, ed eventualmente in quale patologia (sistemica o localizzata) bisogna attendersi una minore risposta. Una recente meta-analisi (227 cicli in



pazienti oncologiche vs. 1258 cicli in pazienti infertili) riporta un minor numero di ovociti recuperati nei casi rispetto ai controlli (11.7 ± 7.5 vs 13.5 ± 8.4), ma la dose di gonadotropine utilizzate fra i due gruppi era significativamente differente⁹ e altri lavori successivi a questa meta-analisi non hanno osservato differenze significative.

I tassi di successo del congelamento ovocitario, per quanto relativi a case report o a piccole serie di gravidanze in pazienti oncologiche, non sembrano differire rispetto a quelli della popolazione generale. In una serie monocentrica di casi su 357 pazienti che hanno effettuato una crioconservazione di ovociti, 11 pazienti hanno successivamente richiesto di utilizzare gli ovociti vitrificati prima della terapia: il tasso di sopravvivenza degli ovociti è stato del 92.3%, con un tasso di fertilizzazione del 76.6%, e si sono ottenute 4 gravidanze evolutive (tasso di successo del 36.4%)¹⁰.

PARTICOLARI AVVERTENZE

Sulla base dei dati di letteratura ed al fine di evitare l'iperstimolazione ovarica, viene suggerito di non superare il dosaggio massimo complessivo di 12.600 UI/paziente diviso in due o più cicli non superando comunque il dosaggio massimo di 6.300 UI/ciclo nella donna. Nell'infertilità maschile si suggerisce di non superare il dosaggio massimo, per singola prescrizione, di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi. Se dopo i trattamenti con tali dosi non si ottiene un risultato positivo (nel trattamento dell'infertilità), eventuali nuovi trattamenti possono comportare rischi superiori ai risultati attesi.

Se effettuato con dosi improprie ed elevate, il trattamento con gonadotropine può essere responsabile:

- a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emoconcentrazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;
- b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremità);
- c) di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.

Nei casi di iperstimolazione ovarica sono controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime.

Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anomalie delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

Nelle donne affette da patologie neoplastiche in cui si effettua una stimolazione per la crioconservazione degli ovociti, l'utilizzo delle gonadotropine impone alcune considerazioni aggiuntive in merito alla sicurezza, in quanto l'insorgenza di complicanze può comportare un ritardo nell'inizio del trattamento oncologico e alcuni effetti collaterali possono



rappresentare un rischio aggiuntivo rispetto a complicanze già note della patologia neoplastica di base (come ad esempio l'aumentato rischio trombotico legato all'iperestrogenismo indotto dalla stimolazione). È infine da considerare con attenzione il possibile effetto detrimentalmente della stimolazione ovarica sulla prognosi in caso di tumore endocrino-sensibile. Sebbene i pochi dati disponibili in letteratura indicano che le donne con carcinoma mammario sottoposte a stimolazioni per la preservazione della fertilità e successivamente sottoposte a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante non hanno un peggioramento della prognosi in termini di sopravvivenza libera da progressione¹¹⁻¹², persistono ancora alcune perplessità circa l'applicazione di strategie che prevedono una stimolazione ovarica nelle donne con tumori ormono-responsivi per l'eventuale rischio sull'evoluzione della malattia, legato agli elevati livelli di estradiolo a cui vengono esposte le donne nella fase di stimolazione ovarica.

I particolari aspetti di sicurezza impongono una comunicazione dettagliata alle pazienti riguardo le tecniche di preservazione della fertilità e i loro potenziali rischi. Inoltre il ricorso a tecniche di preservazione della fertilità nelle pazienti con patologie neoplastiche necessita di un approccio multidisciplinare che veda la collaborazione dell'oncologo e dello specialista in medicina della riproduzione.

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Bibliografia

1. Sintesi dell'attività dei centri di procreazione medicalmente assistita - Anno 2013 - Report Registro Nazionale Italiano.
2. AIFA Concept Paper – Approccio farmacologico all'infertilità di coppia – le Gonadotropine. Guidelines on Male Infertility.
3. Jungwirth A et al. for the European Association of Urology. Guidelines on male infertility 2015. Guidelines on Male Infertility.
4. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database System Rev 2013 Aug 23;8:CD005071.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril 2013;100:1214–23.
6. Loren AW, Mangu PB, Nohr Beck L, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31:2500-2510.
7. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida – Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici. Edizione 2015.
8. Lambertini M, del Mastro L, Pescio MC, et al. cancer and fertility preservation: International recommendations form an expert meeting. BMC Medicine 2016;14:1-16.



9. Friedler, S., Koc, O., Gidoni, Y., Raziel, A. & Ron-El, R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:125–133.
10. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):722-8.
11. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K, et al. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:2630–2635.
12. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1364-71.

26A03202

DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 97. (Determina n. 821/2026).

IL PRESIDENTE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come da ultimo modificato dal decreto 8 gennaio 2024, n. 3 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale*, Serie generale, n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale direttore tecnico-scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;



Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004, recante «Note AIFA 2004», pubblicata nel supplemento ordinario n. 162 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004, e successive modificazioni;

Vista la determina AIFA 27 ottobre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 255 del 2 novembre 2005; che va a modificare la determina AIFA del 29 ottobre 2004 sopra citata;

Vista la determina AIFA 14 novembre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 269 del 18 novembre 2005, che annulla e sostituisce la determina AIFA del 27 ottobre 2005;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 7, del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Considerato che, in data 26 marzo 2024, si è insediata la nuova Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA che concentra le funzioni e le competenze proprie sia della precedente CTS sia del CPR;

Visto il regolamento recante norme sull'organizzazione e sul funzionamento della Commissione scientifica ed economica del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, con delibera n. 89 del 15 dicembre 2025, e approvato dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione;

Tenuto conto che la Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA svolge le funzioni di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 come da ultimo modificato dall'art. 15 del decreto del Ministro della salute 8 gennaio 2024, n. 3, nonché le funzioni di supporto tecnico-consultivo all'Agenzia ai fini della contrattazione prevista dall'art. 48, comma 33, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326 sopracitato;

Vista la determina n. 73062 del 6 giugno 2024, a firma del direttore tecnico-scientifico, e successivi aggiornamenti, recante la costituzione del «Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT)» con l'obiettivo di effettuare una revisione delle Note AIFA e dei PT attualmente vigenti al fine di operare una semplificazione dell'attuale regolamentazione sulla base delle nuove evidenze scientifiche o a fronte dell'impiego di strumenti alternativi (linee di indirizzo prescrittive);

Vista la delibera n. 13 del 25 febbraio 2026, con la quale il consiglio di amministrazione ha disposto che siano sottoposte ad approvazione del consiglio di amministrazione le procedure individuate nella «Mappatura delle procedure di AIFA soggette a deliberazione del CdA o direttamente pubblicate in *Gazzetta Ufficiale*» da cui derivi un impatto di spesa farmaceutica in termini di aggravio e di risparmio;

Considerato che le note AIFA sono uno strumento regolatorio volto a definire le condizioni di impiego dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, in seguito alla prescrizione in ambito territoriale da parte dei medici;

Tenuto conto che la Nota AIFA 97 disciplina, a carico del Servizio sanitario nazionale, la prescrizione dei farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (NAO/DOAC: dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban) e dei farmaci antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin e acenocumarolo) limitatamente alla Fibrillazione atriale non valvolare (FANV);

Vista la determina AIFA n. 653/2020 del 12 giugno 2020, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale, n. 152 del 17 giugno 2020, recante «Adozione della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)»;

Vista la determina AIFA n. 1034/2020 del 14 ottobre 2020, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 255 del 15 ottobre 2020, recante «Adozione definitiva della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)» avente ad oggetto l'implementazione definitiva della Nota AIFA 97;



Tenuto conto dei pareri della Commissione scientifica ed economica del farmaco, in accordo con il Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT), nella seduta del 16-20 giugno 2025, nella seduta del 15-19 settembre 2025 e nella seduta del 20-24 ottobre 2025, con i quali si è ritenuto di dover procedere all'aggiornamento della Nota AIFA 97 con l'abrogazione della Scheda di prescrizione e valutazione relativa ai medicinali a base di apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin sodico, acenocumarolo;

Considerato che la Commissione scientifica ed economica del farmaco, con il parere espresso nella seduta del 20-24 ottobre 2025, a seguito dell'abrogazione della scheda di prescrizione e valutazione associata alla Nota 97, ha introdotto una clausola di salvaguardia per il monitoraggio della spesa dei farmaci assoggettati alla Nota AIFA 97;

Vista la delibera n. 75 del 28 ottobre 2025, con la quale il di amministrazione dell'AIFA ha approvato l'aggiornamento della Nota AIFA 97 e la contestuale abrogazione della relativa Scheda di prescrizione e valutazione;

Visto il verbale della riunione del Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei Piani Terapeutici (PT), tenutasi in data 20 aprile 2026;

Vista la delibera n. 44 del 29 maggio 2026 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, concernente l'aggiornamento della Nota AIFA 97 a seguito dell'abrogazione della Scheda di prescrizione e valutazione;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'Allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'Allegato alla determina AIFA n. 653/2020 del 12 giugno 2020, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 97;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota AIFA 97

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 97, ed i relativi allegati, annesso alla determina AIFA n. 653/2020 del 12 giugno 2020, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 152 del 17 giugno 2020.

La spesa complessiva, dei medicinali anticoagulanti orali ad azione diretta, esclusi gli antagonisti della vitamina K (AVK), per l'anno 2024, come certificata dai dati di monitoraggio della spesa (flusso OSMED più flusso tracciabilità del farmaco), è pari a 694,4 mln di euro, con una crescita rispetto al 2023 del +2,2%.

L'Agenzia, come da parere reso dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco e riportato in premessa, provvederà al monitoraggio della spesa e dei consumi, a sei ed a dodici mesi dalla data di efficacia del presente atto, dei farmaci assoggettati alla Nota AIFA 97, al fine di verificare l'impatto della decisione, riservandosi la facoltà di avviare d'ufficio un nuovo procedimento di rinegoziazione dei medicinali interessati qualora i consumi si discostino dal trend precedente.

Le regioni e le aziende sanitarie sono comunque tenute a verificare l'appropriatezza delle prescrizioni in ambito territoriale dei farmaci oggetto del presente provvedimento.

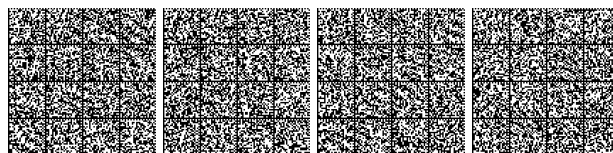
Art. 2.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 17 giugno 2026

Il Presidente: NISTICÒ



NOTA 97

Farmaci inclusi nella Nota AIFA: AVK: • Warfarin • Acenocumarolo NAO/DOAC: • Dabigatran • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban	La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla FANV e al rispetto del percorso decisionale illustrato ai punti A, B, C, D. Il regime di fornitura delle altre indicazioni di AVK e NAO/NOAC rimane invariato. PERCORSO DECISIONALE A. La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente. B. La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire dopo una accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico del singolo paziente. RISCHIO TROMBOEMBOLICO Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ è il CHA₂DS₂-VASc^{2,3}. Le tab. 1 e 2 illustrano come calcolare lo score e qual è il rischio trombo-embolico associato. <table border="1" data-bbox="443 875 863 1648"> <caption>Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA₂DS₂-VASc</caption> <tr> <td>Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Iipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Età ≥75 anni</td><td>+2</td></tr> <tr> <td>Età 65-74 anni</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dl o trattamento con antidiabetici</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso</td><td>+2</td></tr> <tr> <td>Vasculopatia Cardiopatia ischemica, Arteriopatia periferica</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Sesso Femminile</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Nessuno dei precedenti</td><td>0</td></tr> </table> <table border="1" data-bbox="906 875 1327 1648"> <caption>Tab. 2 Rischio cardioembolico⁴ per punteggio CHA₂DS₂-VASc totale</caption> <tr> <th>Punteggio CHA₂DS₂-VASc totale</th><th>Eventi cardioembolici per 100 pz./anno (IC)</th></tr> <tr> <td>0</td><td>0.78 (0.58-1.04)</td></tr> <tr> <td>1</td><td>2.01 (1.70-2.36)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>3.71 (3.36-4.09)</td></tr> <tr> <td>3</td><td>5.92 (5.53-6.34)</td></tr> <tr> <td>4</td><td>9.27 (8.71-9.86)</td></tr> <tr> <td>5</td><td>12.56 (14.35-16.24)</td></tr> <tr> <td>6</td><td>19.74 (18.21-21.41)</td></tr> <tr> <td>7</td><td>21.50 (18.75-24.64)</td></tr> <tr> <td>8</td><td>22.38 (16.29-30.76)</td></tr> <tr> <td>9</td><td>23.64 (10.62-52.61)</td></tr> </table> Punteggio CHA₂DS₂-VASc: ≤4: basso/moderato rischio tromboembolico (TE) >4: alto rischio TE.	Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1	Iipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1	Età ≥75 anni	+2	Età 65-74 anni	+1	Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dl o trattamento con antidiabetici	+1	Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2	Vasculopatia Cardiopatia ischemica, Arteriopatia periferica	+1	Sesso Femminile	+1	Nessuno dei precedenti	0	Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc totale	Eventi cardioembolici per 100 pz./anno (IC)	0	0.78 (0.58-1.04)	1	2.01 (1.70-2.36)	2	3.71 (3.36-4.09)	3	5.92 (5.53-6.34)	4	9.27 (8.71-9.86)	5	12.56 (14.35-16.24)	6	19.74 (18.21-21.41)	7	21.50 (18.75-24.64)	8	22.38 (16.29-30.76)	9	23.64 (10.62-52.61)
Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1																																								
Iipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1																																								
Età ≥75 anni	+2																																								
Età 65-74 anni	+1																																								
Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dl o trattamento con antidiabetici	+1																																								
Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2																																								
Vasculopatia Cardiopatia ischemica, Arteriopatia periferica	+1																																								
Sesso Femminile	+1																																								
Nessuno dei precedenti	0																																								
Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc totale	Eventi cardioembolici per 100 pz./anno (IC)																																								
0	0.78 (0.58-1.04)																																								
1	2.01 (1.70-2.36)																																								
2	3.71 (3.36-4.09)																																								
3	5.92 (5.53-6.34)																																								
4	9.27 (8.71-9.86)																																								
5	12.56 (14.35-16.24)																																								
6	19.74 (18.21-21.41)																																								
7	21.50 (18.75-24.64)																																								
8	22.38 (16.29-30.76)																																								
9	23.64 (10.62-52.61)																																								



Tab. 3 Fattori di rischio emorragico				
Modificabili	Parzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
ipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR<60% o INR instabile per paz. in AVK	insuff. renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	growth differentiation factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insuff. epatica	pregresso stroke	fattori genetici	ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)
Alcolismo	Piastrinopenia Piastripatia ^{oo}	dialisi/ trapianto renale		

^{oo}Difetto funzionalità piastrinica

RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti^{5,6,7,8,9}.

La Tab. 3 elenca i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico, inclusi nei diversi strumenti e distinti in modificabili, potenzialmente modificabili, non modificabili e legati a biomarker.

C. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOVRÀ ESSERE:

- in tutti i pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc:
≥2 (se maschi) e ≥3 (se femmine).

La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.

D. LA SCELTA DELL'ANTICOAGULANTE DA UTILIZZARE

Gli anticoagulanti orali inibitori della vit. K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV¹⁰.

Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei NAO/DOAC, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti ed attento follow-up^{11,12,13,14}.

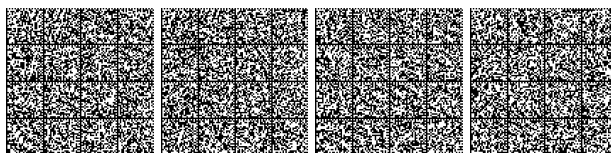
In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di ictus/embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica. Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro - intestinale rispetto agli AVK¹⁵.

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, i quattro DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) possono essere considerati globalmente sovrapponibili^{16,17}.

I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti:

I NAO/DOAC sono generalmente preferibili:

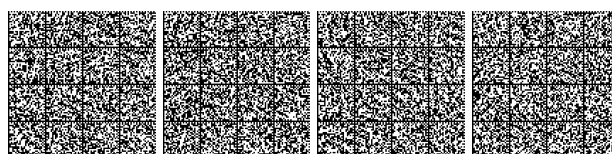
- per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR¹⁸;
- per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.



	Gli AVK sono generalmente preferibili: • per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min) • per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare. I NAO/NOAC non si sono dimostrati né efficaci né sicuri in tali pazienti. La diagnosi di fibrillazione atriale valvolare comprende i portatori di valvulopatia su base reumatica, sostanzialmente la stenosi mitralica moderata o grave. Non sembra esserci correlazione fra la scelta dell'anticoagulante e il rischio trombo embolico nella insufficienza mitralica e nella valvulopatia aortica. IN SINTESI: La terapia anticoagulante nella FANV deve essere personalizzata considerando innanzitutto il rischio trombo-embolico ed emorragico individuale, ma anche le caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto in particolare della presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. le terapie farmacologiche concomitanti, la storia clinica, le patologie concomitanti e la compliance al trattamento). In particolare, la prescrizione di una terapia anticoagulante richiede una più accurata valutazione nei soggetti anziani/grandi anziani. Si tratta infatti di una popolazione ad alto rischio sia embolico sia emorragico, a maggior rischio di repentine variazioni nella funzionalità renale anche di notevole entità sia per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, scompenso cardiaco, ecc.) sia per gli effetti di trattamenti concomitanti (ACE inibitori, sartani, diuretici, ecc.) In questi soggetti è necessario uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per cogliere tempestivamente variazioni che richiedano una rivalutazione del tipo e/o del dosaggio del farmaco anticoagulante utilizzato¹⁹. Si veda l'Allegato 1 per • Caratteristiche farmacologiche di AVK e NAO/DOAC; • Controindicazioni/avvertenze d'uso; • Dosaggi e modalità di somministrazione e follow-up; • Passaggio da AVK a NAO/DOAC; • Passaggio da NAO/DOAC ad AVK; • Avvertenze particolari; • Domande frequenti. Si veda l'Allegato 2 per • Raccomandazioni pratiche sulla gestione in occasione di procedure diagnostiche/chirurgiche: - in pazienti in trattamento con AVK - in pazienti in trattamento con NAO/DOAC
--	---

Bibliografia

1. Kirchhof P. et Al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964>.
2. Lip GY et Al. Refining clinical riskstratification for predicting stroke and thromboembolism in atrialfibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heartsurvey on atrial fibrillation.Chest 2010;137:263-72.
3. Larsen TB, Lip GY. Et Al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016;353:i3189 <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i3189.long>
4. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124 <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d124.long>.
5. Gage BF et Al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151:713–19.
6. Pisters R et Al A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093100.7.



7. Fang MC et Al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395–401.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711015713?via%3Dihub>.
8. O'Brien EC. Et Al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:3258–64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670965/>.
9. Hijazi Z. et Al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302–11.
10. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation *European Heart Journal* 2018; 39, 1330–1393
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>.
11. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905561>.
12. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007432>.
13. Giugliano RP et Al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 2013; *n engl j med* 369;22: 2093–104.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1310907>.
14. Patel MR. et Al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1009638>.
15. López-López JA. Et Al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359: j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058.
16. Almutairi et Al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses *Clinical Therapeutics* 2017; 39(7):1456–78.e36. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
17. Lip G et Al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol*. 2016 Feb 1;204:88–94.
18. Gallagher AM. Et Al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968–77.
19. Bai Y. Et Al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018;47:9–17. <https://academic.oup.com/ageing/article/47/1/9/4107850>.



Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella FANV

Inibitori della Vitamina K (AVK)

- Warfarin (Coumadin®) cp da 5 mg
- Acenocumarolo (Sintrom®) cp da 1 e da 4 mg

Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC)

- Dabigatran (Pradaxa®) cp da 110 mg e 150 mg
- Apixaban (Eliquis®) cp da 2,5 mg e 5 mg
- Edoxaban (Lixiana®) cp da 30 mg e 60 mg
- Rivaroxaban (Xarelto®) cp da 20 mg e 15 mg

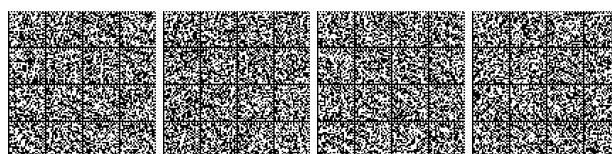
Tabella 1 - Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO^{1,2,3}

Principio attivo	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	fatt. K dip: (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
Profarmaco	No	Sì	No	No	No
Biodisponibilità	Elevata	3-7%	66% a digiuno 100% con i pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	-	Sì	parziale	No	No
Metabolizzazione da CYP3A4	Sì	No	Sì (32%)	Sì (15%)	Sì (<10%)
Effetto del cibo sull'efficacia	Forte	Assente	Presente (assumere con i pasti)	Assente	Assente
Emivita plasmatica T 1/2	8-11 h (aceno-cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) alle proteine plasmatiche	98%	35%	85%	90%	55%
Tmax (h)	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio alla scomparsa dell'effetto (funzione renale conservata)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

¹ Schede tecniche reperibili sul sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>.

² Heidbuchel H et Al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.

³ Di Minno A et Al: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.



Principali controindicazioni/avvertenze al trattamento anticoagulante con AVK o NAO/DOAC

Di seguito vengono elencate le principali condizioni che, **dal punto di vista clinico**:

- sconsigliano fortemente l'inizio di una terapia anticoagulante con AVK o NAO/DOAC:
 - una emorragia maggiore in atto
 - una diatesi emorragica congenita nota
 - la gravidanza
 - una ipersensibilità documentata al farmaco
- impongono una particolare attenzione nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento:
 - ulcera gastrointestinale in corso o recente
 - presenza di neoplasie ad elevato rischio di sanguinamento
 - recente lesione cerebrale o spinale
 - intervento chirurgico maggiore recente, specie se a livello cerebrale, spinale od oftalmico o trauma recente.
 - recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale
 - varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori o intracerebrali
 - piastrinopenia/piastrinopatia
 - ipertensione arteriosa grave/non controllata
 - altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (es. pericardite, endocardite in atto, ecc)

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci:

<https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

Per la gestione delle terapie anticoagulanti con AVK e NAO/DOAC in corso di procedure chirurgiche o manovre invasive si rimanda all'allegato 2.



AVK (warfarin e acenocumarolo)

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico la cui appropriata gestione prevede che la posologia venga periodicamente rivalutata in funzione dell'esito della determinazione dell'attività anticoagulante (INR).

Le dosi sono variabili e vengono aggiustate al fine di mantenere l'INR nel range terapeutico che nella FANV è tra 2 e 3. Ai fini di garantire un controllo ottimale della terapia deve essere, quindi, attuata la determinazione periodica dell'attività anticoagulante. L'intervallo fra le determinazioni dell'INR dipende dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie che vengono associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia.

È importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario, eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico si raggiunge dopo un numero variabile di giorni (mediamente 5) e, a seguito dell'interruzione del trattamento, scompare mediamente in 3-5 giorni.

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP**Dosaggi**

Le dosi sono personalizzate in rapporto al valore di INR, che nella FANV deve essere mantenuto in un range fra 2 e 3.

Modalità di somministrazione

Sia per warfarin che per acenocumarolo è prevista la monosomministrazione quotidiana, preferibilmente lontano dai pasti.

Follow-up

Essendo warfarin e acenocumarolo farmaci a basso indice terapeutico ai fini del mantenimento dell'attività farmacologica nel range in cui è presente il rapporto ottimale fra efficacia anticoagulante e rischio di sanguinamento la dose del farmaco deve essere ridefinita periodicamente sulla base della determinazione dell'INR.

L'intervallo fra le determinazioni di INR dipenderà dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia anticoagulante.

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

AVVERTENZE PARTICOLARI**Dieta**

Considerato il meccanismo d'azione e la elevata presenza della vitamina K in molti alimenti, per un miglior controllo è opportuna una dieta regolare in modo che la dose del farmaco possa essere adattata alle abitudini alimentari.



Interazioni farmacologiche

Gli AVK interagiscono con numerose classi di farmaci e anche con preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione di tutte le possibili interazioni farmacologiche di significato clinico e il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

DOMANDE FREQUENTI**...è stata dimenticata una dose?**

In caso di dimenticanza, la dose può essere assunta il giorno stesso appena il paziente si ricorda o eventualmente il giorno successivo. Va comunque ricordato al paziente che deve informare il medico del fatto che ha saltato una o più somministrazioni in modo che poter valutare se anticipare il controllo dell'INR.

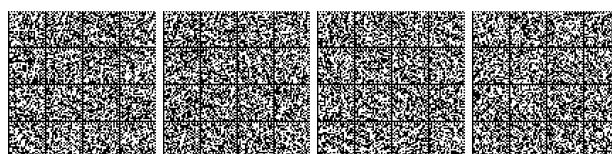
...vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Nel caso di incertezza nella assunzione della dose può eventualmente essere assunta la metà della dose stabilita e se del caso anticipato il controllo di INR.

...si sospetta un sovradosaggio?

È consigliabile un controllo d'urgenza dell'INR. Nel caso di INR francamente alterato si dovrà agire di conseguenza anche in rapporto alla presenza o al sospetto di complicanze emorragiche.

L'antidoto è rappresentato dalla vitamina K.



NAO/DOAC

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico che richiedono la somministrazione di dosi giornaliere costanti e non necessitano di controlli periodici dell'attività anticoagulante.

È importante ricordare che INR e PTT non vanno utilizzati per la gestione della terapia e delle complicanze emorragiche dei NAO/DOAC.

È comunque importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico è presente da poche ore dopo l'assunzione e scompare mediamente in 24 ore anche in rapporto alla funzione renale.

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP

Poiché l'effetto clinico dei NAO /DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione, la modalità di assunzione di questi farmaci non necessita di continui aggiustamenti posologici e di controlli regolari dei parametri coagulativi (INR).

Le dosi e le modalità di somministrazione sono presentate in dettaglio nella Tabella 2 e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto:

- all'età,
- al peso,
- ai farmaci associati,
- alla funzione renale.

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.



Tabella 2 - Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nella FANV

	DABIGATRAN cp da 110 e 150 mg	APIXABAN cp da 2,5 e 5 mg	EDOXABAN cp da 30 e 60 mg	RIVAROXABAN cp da 10, 15 e 20 mg
Posologia standard	150 mg x2/die	5 mg x2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
Posologia in popolazioni particolari	- età >80 anni oppure, se associato a verapamil: 110 mgx2 /die - fra i 75 e 80 anni - in presenza di insuff. renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) oppure - aumentato rischio di sanguinamento Decidere caso per caso fra i due dosaggi (300 o 220/die) Controindicato se: VFG* <30 ml/min	- In presenza di 2 delle seguenti caratteristiche: - Età >80 anni, - Peso <60 Kg, - Creatinina >1,5 mg/dl 2,5 mg x 2/die VFG 15-29 ml/min: 2,5 mg x 2/die Non raccomandato se: VFG* <15 ml/min	In caso di: - insuff. renale moderata o grave (VFG* 15-50 ml/min) - peso <60 Kg - associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) 30 mg/die Non raccomandato se: VFG* <15 ml/min o in dialisi	In caso di: - insuff. renale moderata (VFG* 30-49 ml/min) oppure - insuff. renale grave (VFG* 15-29 ml/min) 15 mg/die Usare con cautela se: VFG* 15-29 ml/min Non raccomandato se: VFG VFG* <15 ml/min
Assorbimento Assunzione	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister)	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall'integrità della cpr. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO
Antidoto	Sì: idaricizumab	Sì: andexanet	Sì: andexanet	Sì: andexanet
*calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici				



Follow-up

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli (almeno semestrali) della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

La somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di copatologie (es. febbre, scompenso cardiaco, disidratazione, ecc.).

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

PASSAGGIO DA AVK A NAO/DOAC

Secondo i suggerimenti della “practical guide” della EHRA 2018⁴, più conservativi rispetto alle schede tecniche (RCP) di alcuni singoli farmaci.

Per passare da un AVK ad un NAO/DOAC debbono essere seguite le seguenti regole:

- Sospendere l'AVK, SENZA sostituirlo con eparina
- Dopo 2-3 giorni di sospensione fare il 1° controllo di INR
 - Se INR >2,5 continuare i controlli di INR dopo 1-3 giorni
 - Se INR è fra 2 e 2,5 iniziare il NAO dopo 24 ore
 - Se INR è <2 iniziare il NAO subito*

*Per apixaban e dabigatran l'RCP raccomanda di passare al NAO/DOAC quando INR <2.

Il farmaco dovrà essere utilizzato alla dose standard o a dose ridotta in base alle caratteristiche del paziente senza alcuna dose di carico.

PASSAGGIO DA NAO/DOAC AD AVK

Per passare da un NAO/DOAC ad un AVK debbono essere seguite le seguenti regole:

- Somministrare NAO/DOAC + AVK in associazione, utilizzando il NAO/DOAC alle dosi indicate per le caratteristiche cliniche del paziente (metà dose per Edoxaban) e AVK alle dosi che si usano abitualmente quando si inizia un trattamento
- Controllare INR dopo 3 giorni di associazione, (prima dell'assunzione del DOAC di quella giornata)
- Se INR >2:
 - sospendere il NAO/DOAC e proseguire con AVK
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni per aggiustare il dosaggio dell'AVK
- Se INR <2:
 - proseguire con AVK + DOAC (alle stesse dosi con cui si è iniziato)

⁴ The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation European Heart Journal 2018; 39, 1330–1393
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>



- ricontrollare INR dopo 1-2 giorni

Dopo la sospensione del NAO/DOAC, prevedere controlli ravvicinati dell'INR (orientativamente, almeno 2-3 volte nelle prime 2 settimane fino a stabilità di INR).

AVVERTENZE PARTICOLARI

Dieta

Non sono segnalate particolari attenzioni rispetto alla dieta.

L'assorbimento dei NAO/DOAC è indipendente dal cibo, con l'esclusione di rivaroxaban che deve essere assunto a stomaco pieno.

Per dabigatran l'assorbimento di una quantità costante di farmaco è legato all'integrità della compressa.

Interazioni farmacologiche

I NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione delle possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

DOMANDE FREQUENTI

...è stata dimenticata una dose?

La dose mancante può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore; dopo tali orari la dose va saltata.

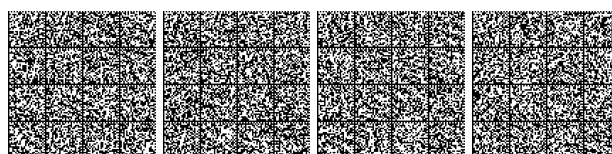
...vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Farmaci che si assumono ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva; farmaci che si assumono ogni 24 ore, assumere una dose aggiuntiva.

...è stata assunta una dose doppia?

Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore saltare la dose successiva, per i farmaci che si assumono ogni 24 h continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia.

...si sospetta un'overdose? È consigliabile un periodo di osservazione, in ospedale se si sospetta l'assunzione di dosi elevate oppure un accumulo del farmaco per una improvvisa modificazione della funzione renale.



Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV

Se un paziente in trattamento con un anticoagulante orale deve sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche, la decisione di come gestire il trattamento anticoagulante richiede un accurato bilanciamento fra il rischio emorragico della procedura diagnostica/chirurgica ed il rischio trombotico conseguente alla eventuale sospensione dell'anticoagulante. La definizione del bilancio fra i benefici ed i rischi dovrà, essere fatta caso per caso.

La Tabella 1 riporta una classificazione delle principali procedure diagnostiche/chirurgiche sulla base del rischio emorragico associato. Il rischio trombo embolico è definito dal punteggio CHA2DS2-VASc.

Tabella 1. Classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio emorragico.

Rischio emorragico Basso	Rischio emorragico Alto
▪ Estrazione dentaria (fino a 3 denti)* ▪ Chirurgia parodontale* ▪ Impianti odontoiatrici* ▪ Interventi per cataratta o glaucoma* ▪ Chirurgia cutanea minore* ▪ Endoscopie senza biopsia o resezione* ▪ Endoscopie con biopsia ▪ Biopsie prostatiche o vescicali ▪ Studi elettrofisiologici, ablazione con radiofrequenze, angiografie ▪ Impianto di pacemaker	▪ Anestesia lombare, epidurale ▪ Puntura lombare, neurochirurgia ▪ Legatura varici esofagee ▪ Polipectomia endoscopica ▪ Sfinterotomia e dilatazione stenosi ▪ Chirurgia toracica, addominale ▪ Chirurgia ortopedica maggiore ▪ Biopsie epatiche, renali ▪ Resezione prostatica trans-uretrale ▪ Litotripsia extracorporea con ultrasuoni

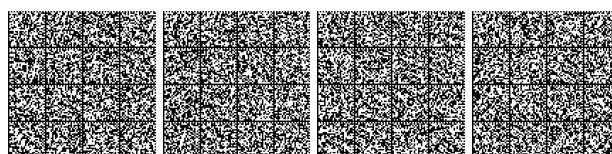
* In questi casi il rischio è considerato molto basso, se è possibile una buona emostasi locale

Pazienti in trattamento con AVK

Gli AVK, a causa della lunga durata d'azione, possono richiedere, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento associato, una modifica temporanea della posologia, la sospensione o il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("*bridging*"), sfruttando la breve durata d'azione di queste ultime. Questa modalità (anche se non sostenuta da studi randomizzati) è da anni prassi comune e si è dimostrata sicura ed efficace quando applicata in modo appropriato. Le Eparine a Basso peso molecolare sono autorizzate per tale indicazione secondo la L. 648, di cui dovranno essere seguite le modalità prescrittive.

In particolare, secondo le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP; Chest 2012):

- se il paziente in AVK viene sottoposto a procedure diagnostiche/chirurgiche **a rischio di sanguinamento basso o molto basso** la terapia anticoagulante può essere proseguita, avendo cura di verificare che INR sia in range o leggermente sotto range (un valore tra 1,5 e 2 è considerato accettabile nella maggior parte dei casi);
- se il paziente viene sottoposto **a procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento e presenta un rischio tromboembolico basso** (CHA2DS2-VASc orientativamente < 4), l'anticoagulante deve essere interrotto 5 giorni prima della procedura. Non è necessario effettuare il *bridging*, fatta eccezione per gli interventi che richiedono la somministrazione di eparina nel perioperatorio per la profilassi del tromboembolismo venoso;



- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento e presenta un rischio trombo embolico elevato** (CHA2DS2- VASc orientativamente > 4), deve essere effettuato il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("*bridging*"), secondo un protocollo definito a livello locale e nel rispetto di quanto stabilito dalla L. 648/96 per questa indicazione delle eparine a basso peso molecolare.

Se non è stato effettuato il *bridging* con eparina riprendere l'AVK la mattina del giorno dopo la procedura, salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nel caso sia stato effettuato un *bridging* seguire i protocolli concordati localmente.

Pazienti in trattamento con NAO/DOAC

Le raccomandazioni della "practical guide" EHRA 2018, basate sul parere di esperti e indirizzate ai pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare in profilassi anticoagulante suggeriscono di valutare:

- le caratteristiche del paziente (funzione renale, età, terapie concomitanti, storia di complicanze emorragiche);
- il NAO in uso;
- il rischio emorragico legato alla procedura/intervento chirurgico (Tabella 1).

Nei pazienti in trattamento con NAO/DOAC il *bridging* con l'eparina non è mai necessario, nel caso si debba passare all'eparina o viceversa si può passare da un farmaco all'altro alla fine del rispettivo effetto.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico basso

Nei pazienti con **normale funzione renale** gli esperti suggeriscono di programmare la procedura a rischio emorragico basso almeno 24 ore dopo l'assunzione del NAO.

Nei pazienti con **funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata tenendo conto della funzione renale e del farmaco in corso:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG <80 ml/min almeno 36 h dopo l'ultima dose
 - se VFG tra 50 e 30 ml/min almeno 48 h dopo l'ultima dose
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban e edoxaban**:
 - per VFG 30-80 ml/min almeno 24 h dopo l'ultima dose
 - per VFG tra 15 e 30 ml/min almeno 36 h dopo l'ultima dose

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 24 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nei pazienti sottoposti ad interventi a basso rischio emorragico in cui è possibile una buona emostasi locale (la Tabella 1 ne presenta alcuni esempi), le linee guida della EHRA 2018 suggerisce di non interrompere il NAO, ma di sfruttare la fase temporale di minima azione del farmaco che corrisponde al momento che precede la somministrazione della dose successiva.

I pazienti dovrebbero essere tenuti in osservazione finché le perdite ematiche legate alla procedura si sono risolte.

La ripresa del NAO è consigliata 6-8 ore dopo il termine della procedura. In pratica si può programmare l'intervento dopo 18-24 ore dall'ultima assunzione di farmaco. In questo modo in



pratica si salterà l'assunzione di una dose per i NAO/DOAC ad assunzione bigiornaliera (dabigatran e apixaban), e nessuna dose per quelli a monosomministrazione.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico alto

Per i pazienti a rischio elevato di emorragia è di fondamentale importanza che ogni realtà locale operi in stretta collaborazione con gli esperti dei centri prescrittori per condividere percorsi comuni e consentire che si attuino le procedure ottimali di sospensione e ripresa dei NAO.

Per tale scenario le linee guida della EHRA riportano i seguenti criteri di sospensione:

Nei pazienti con **normale funzione renale** programmare la procedura a rischio emorragico **alto** almeno 48 ore dopo l'ultima dose di NAO.

Nei pazienti con **funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG tra 50 e 79 ml/min almeno 72 h dopo l'ultima dose
 - se VFG tra 30 e 49 ml/min almeno 96 h dopo l'ultima dose
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban e edoxaban**:
 - per VFG tra 15 e 80 ml/min almeno 48 h dopo l'ultima dose

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 48 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

26A03203



DETERMINA 17 giugno 2026.

Aggiornamento della Nota AIFA 99. (Determina n. 822/2026).

IL PRESIDENTE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come da ultimo modificato dal decreto 8 gennaio 2024, n. 3, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale direttore tecnico-scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004, recante «Note AIFA 2004», pubblicata nel supplemento ordinario n. 162 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004, e successive modificazioni;

Vista la determina AIFA 27 ottobre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 255 del 2 novembre 2005; che va a modificare la determina AIFA del 29 ottobre 2004 sopra citata;

Vista la determina AIFA 14 novembre 2005, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 269 del 18 novembre 2005, che annulla e sostituisce la determina AIFA del 27 ottobre 2005;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7, del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Considerato che, in data 26 marzo 2024, si è insediata la nuova Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA che concentra le funzioni e le competenze proprie sia della precedente CTS sia del CPR;

Visto il regolamento recante norme sull'organizzazione e sul funzionamento della Commissione scientifica ed economica del Farmaco, adottato dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, con delibera n. 89 del 15 dicembre 2025, e approvato dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione;

Tenuto conto che la Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'AIFA svolge le funzioni di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, come da ultimo modificato dall'art. 15 del decreto del Ministro della salute 8 gennaio 2024, n. 3, nonché le funzioni di supporto tecnico-consulativo all'Agenzia ai fini della contrattazione prevista dall'art. 48, comma 33, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, sopracitato;

Vista la determina n. 73062 del 6 giugno 2024, a firma del direttore tecnico-scientifico, e successivi aggiornamenti, recante la costituzione del «Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT)» con l'obiettivo di effettuare una revisione delle Note AIFA e dei PT attualmente vigenti al fine di operare una semplificazione dell'attuale regolamentazione sulla base delle nuove evidenze scientifiche o a fronte dell'impiego di strumenti alternativi (linee di indirizzo prescrittive);

Vista la delibera n. 13 del 25 febbraio 2026, con la quale il consiglio di amministrazione ha disposto che siano sottoposte ad approvazione del consiglio di amministrazione le procedure individuate nella «Mappatura delle procedure di AIFA soggette a deliberazione del CdA o direttamente pubblicate nella *Gazzetta Ufficiale*» da cui derivi un impatto di spesa farmaceutica in termini di aggravio e di risparmio;



Considerato che le Note AIFA sono uno strumento regolatorio volto a definire le condizioni di impiego dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, in seguito alla prescrizione in ambito territoriale da parte dei medici;

Tenuto conto che la Nota AIFA 99 disciplina la prescrizione dei farmaci per l'indicazione nella terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ICS) nei pazienti con della Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO);

Vista la determina AIFA n. 92/2022 del 15 febbraio 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 47 del 25 febbraio 2022, recante «Aggiornamento della Nota AIFA 99 di cui alla determina AIFA n. 31/2022 del 28 gennaio 2022»;

Preso atto del contenuto delle Linee guida internazionali per il trattamento della BCO menzionate e, in particolare, della «*Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD (GOLD)*» che, sin dal 2023, raccomanda l'utilizzo di singoli inalatori al fine di favorire una maggiore aderenza terapeutica e rafforza la raccomandazione all'impiego delle associazioni LABA+LAMA e LABA+LAMA+ICS, anticipandone l'utilizzo a stadi clinici di malattia meno gravi, ampliando, pertanto, la popolazione eleggibile;

Visti i pareri positivi sull'aggiornamento della Nota AIFA 99, resi dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco, in accordo con il Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT), nella seduta del 13-17 gennaio 2025, nella seduta del 7-11 aprile 2025, nella seduta del 16-20 giugno 2025, nella seduta del 30 ottobre 2025 e nella seduta del 19-23 gennaio 2026 con i quali si è deliberato anche la contestuale eliminazione della Scheda di valutazione e prescrizione BPCO e la modifica del regime di fornitura dei medicinali in triplici associazioni inalatorie LABA+LABA+ICS;

Considerato, inoltre, che la Commissione scientifica ed economica del farmaco, con il parere del 30 ottobre 2025, ha stabilito l'introduzione di una clausola di salvaguardia correlata all'andamento della spesa farmaceutica relativa ai medicinali soggetti alla Nota AIFA 99;

Visto il verbale della riunione del Tavolo tecnico per la revisione delle Note AIFA e dei piani terapeutici (PT) tenutasi in data 20 aprile 2026;

Vista la delibera n. 43 del 29 maggio 2026 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, concernente l'aggiornamento della Nota AIFA. 99;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. 92/2022 del 15 febbraio 2022, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 99;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota AIFA 99

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 99, ed il relativo allegato 1 relativo alla scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la BPCO, annesso alla determina AIFA n. 92/2022 del 15 febbraio 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 47 del 25 febbraio 2022.

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

È abrogata la Scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) relativamente alla terapia inalatoria con associazioni precostituite LABA+LABA+ICS.

La spesa complessiva dei medicinali assoggettati alla Nota AIFA 99 nel 2024, certificato dai dati di monitoraggio della spesa (flusso OSMED più flusso tracciabilità del farmaco), è stato pari a 583,59 milioni di euro, con una crescita rispetto al 2023 pari al +1,34%.

L'Agenzia, come da parere reso dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco e riportato in premessa, provvederà al monitoraggio della spesa e dei consumi, a dodici mesi dalla data di efficacia del presente atto, dei farmaci assoggettati alla Nota AIFA 99, al fine di verificare l'impatto della decisione riservandosi la facoltà di avviare d'ufficio un nuovo procedimento di rinegoziazione dei medicinali interessati qualora i consumi si discostino dal trend precedente.

Le regioni e le aziende sanitarie sono comunque tenute a verificare l'appropriatezza delle prescrizioni in ambito territoriale dei farmaci oggetto del presente provvedimento.

Art. 3.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura dei medicinali in triplici associazioni preconstituire LABA+LABA+ICS è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

Art. 4.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 17 giugno 2026

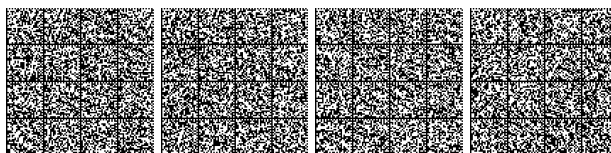
Il Presidente: NISTICÒ



NOTA 99

Farmaci inclusi nella Nota 99	
LABA - beta2-agonista a lunga durata d'azione • formoterolo • indacaterolo • olodaterolo • salmeterolo LAMA - anticolinergico a lunga durata d'azione • aclidinio • glicopirronio • tiotropio • umeclidinio LABA + ICS (steroidi inalatori) • formoterolo/beclometasone • formoterolo/budesonide • salmeterolo/fluticasone propionato • vilanterolo/fluticasone furoato LABA + LAMA • Indacaterolo/glicopirronio • Vilanterolo/umeclidinio • Olodaterolo/tiotropio • Formoterolo/aclidinio • Formoterolo/glicopirronio LAMA + LABA + ICS (unico erogatore) • Beclometasone dipropionato/ formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro • Fluticasone furoato/ umeclidinio bromuro/ vilanterolo trifrenato • Budesonide/glicopirronio bromuro/ formoterolo fumarato diidrato	La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella nota per l'indicazione nella terapia inalatoria di mantenimento della BPCO è limitata ai pazienti con diagnosi certa di BPCO. La sospetta diagnosi di BPCO in pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione a fattori di rischio per la malattia, deve essere confermata mediante spirometria che dimostri la presenza di una ostruzione bronchiale persistente: FEV1/FVC¹ (dopo broncodilatazione) <0,70 (70%). • se FEV1 $\geq 50\%$ il MMG potrà prescrivere direttamente la terapia inalatoria seguendo le raccomandazioni delle linee guida GOLD o richiedere la consulenza specialistica. • se FEV1 $< 50\%$ la prescrizione del trattamento di mantenimento (superata la eventuale fase acuta che potrà essere gestita dal MMG) richiede una valutazione del danno funzionale polmonare mediante l'esecuzione di indagini di secondo livello e una rivalutazione periodica del trattamento. Al fine di definire un migliore approccio terapeutico le variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia [dispnea (valutata attraverso il questionario mMRC[^]), capacità di svolgere esercizio fisico (valutata attraverso il questionario CAT[^])], comorbidità e diverso profilo di eventi avversi. Il trattamento farmacologico è complementare al trattamento non-farmacologico: i medici dovrebbero sottolineare l'importanza di un ambiente privo di fumo, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare.

¹ FEV1= quantità di aria espirata nel primo secondo di espirazione forzata, in italiano VEMS;
FVC= Forced Vital Capacity, in italiano CVF: capacità vitale forzata.



Trattamento Farmacologico secondo le LG GOLD	≥1 riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	Gruppo E LABA + LAMA** Prendere in considerazione LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL	
	Nessuna riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	Gruppo A Un broncodilatatore (short* o long acting) mMRC 0 -1 e/o CAT <10	Gruppo B LABA + LAMA** mMRC ≥2 e/o CAT ≥10
*un SABA (Short Acting Beta Agonist) oppure un SAMA (Short Acting Muscarinic Antagonist). Un loro impiego al bisogno è previsto anche in tutti i livelli della malattia come rescue therapy, in caso di bronco-ostruzione acuta. Un ricorso frequente ai SABA/SAMA è indice di scarso controllo della malattia **Terapia con singolo inalatore può essere più conveniente ed efficace di quella con inalatori multipli; gli inalatori singoli migliorano l'aderenza terapeutica			
Raccomandazioni delle LG GOLD per i trattamenti successivi	In caso di mancata/insufficiente risposta clinica al trattamento, verificata la compliance, la corretta tecnica inalatoria e le strategie terapeutiche non farmacologiche, è prevista una escalation della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle comorbidità e non più dal gruppo (ABE). - Se l'obiettivo è ridurre la dispnea: 1° step: da LABA o LAMA passare a LABA+LAMA 2° step: in caso di mancata risposta clinica a seguito dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, si consiglia di: - prendere in considerazione un eventuale cambio di dispositivo inalatore o di molecole - Implementare o intensificare il/i trattamento/i non farmacologico/i - Indagare (e trattare) in modo appropriato altre cause di dispnea - Se l'obiettivo è ridurre le riacutizzazioni, o le riacutizzazioni con dispnea: 1. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA se eosinofili <300 cell/μL. 1a. in caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici ≥100 cell/μL passare da duplice a triplice (LABA+LAMA+ICS). 1b. in caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici <100 considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina. 2. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL; in caso di persistenza di riacutizzazioni, considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina o farmaci biologici autorizzati e rimborsati dal SSN.		



Raccomandazioni delle LG GOLD per i pazienti attualmente in trattamento con LABA+ICS	a. continuare il trattamento in caso di non recenti riacutizzazioni; se la sintomatologia persiste, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA+ICS b. considerare il passaggio a LABA+LAMA in caso di assenza di rilevante storia di esacerbazioni c. in caso di recenti e/o attuali riacutizzazioni, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA (se eosinofili plasmatici <100 cell/μL) o LABA+LAMA+ICS (se eosinofili plasmatici $\geq$100 cell/μL)
	Considerare una <i>de-escalation</i> (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite, di altri effetti collaterali significativi, di indicazione iniziale inappropriata o in assenza di risposta a ICS.

[^] **Questionario mMRC** (da Fletcher CM BMJ 1960; 2: 1662)

Grado 0	Ho dispnea solo per sforzi intensi (es. salire le scale, pedalare)
Grado 1	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corro) in piano o in lieve salita
Grado 2	Su percorsi piani cammino più lentamente dei miei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale
Grado 3	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti
Grado 4	Mi manca il fiato a riposo, per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi

^{^^} **Questionario CAT** (COPD Assessment Test CATTM) (da Jones et al ERJ 2009;34(3):648-54)

Non tossisco mai	① ② ③ ④ ⑤	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	① ② ③ ④ ⑤	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	① ② ③ ④ ⑤	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	① ② ③ ④ ⑤	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	① ② ③ ④ ⑤	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	① ② ③ ④ ⑤	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	① ② ③ ④ ⑤	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	① ② ③ ④ ⑤	Non ho nessuna energia	
PUNTEGGIO TOTALE			



DIAGNOSI

Le principali linee guida¹⁻³ sono concordi nel raccomandare che la diagnosi di BPCO venga presa in considerazione in presenza di sintomi respiratori e/o storia di esposizione a fattori di rischio (in particolare l'abitudine al fumo) e confermata dall'esecuzione di una spirometria che dimostri l'esistenza di un'ostruzione bronchiale persistente. La spirometria dovrebbe essere eseguita dopo la somministrazione per via inalatoria di una dose adeguata di un broncodilatatore a breve durata d'azione al fine di annullare la presenza di una ostruzione bronchiale reversibile, riducendo di conseguenza la variabilità fra diverse determinazioni.

Secondo le raccomandazioni delle linee guida citate:

- i sintomi caratteristici sono rappresentati da dispnea cronica ed evolutiva eventualmente associata a tosse ed espettorazione, caratterizzate anche da una possibile variabilità nel corso delle 24 ore;
- la diagnosi deve essere confermata dalla spirometria, in particolare il rapporto FEV1/FVC deve essere minore di 0,70 (70%). La conferma mediante spirometria della presenza di una bronco-ostruzione permanente è un presupposto irrinunciabile per una scelta terapeutica appropriata;
- nell'ambito di una diagnosi di BPCO, in base al valore di FEV1, vengono individuati, per convenzione, 4 livelli di gravità dell'ostruzione:
 - Lieve = FEV1 $\geq$ 80% del valore teorico
 - Moderata = FEV1 $<$ 80% e $\geq$ 50% del valore teorico
 - Grave = FEV1 $<$ 50% e $\geq$ 30% del valore teorico
 - Molto grave = FEV1 $<$ 30% del valore teorico

Si evidenzia che l'utilizzo del rapporto FEV1/FVC $<$ 0,70 (70%) può generare una sottostima della condizione patologica (falsi negativi) nei soggetti di età $<$ 50 anni⁴⁻⁶ e un eccesso di diagnosi (falsi positivi) nei soggetti di età $>$ 50 anni^{4,7}. Tale parametro è però di semplice determinazione ed è stato utilizzato nella maggior parte degli studi clinici sui farmaci broncodilatatori. Sarebbe preferibile utilizzare, come limite inferiore di normalità (LLN), il 95° percentile del valore predetto del rapporto FEV1/FVC, comunemente conosciuto come indice di Tiffeneau, che considera età, genere e caratteristiche antropometriche: tale valore nell'uomo è l'88% e nella donna 89%. Un'altra criticità è rappresentata dalla sottostima della capacità vitale misurata con curva forzata (FVC) rispetto alla misura con curva lenta (VC)^{1,8,9}. La BPCO è comunque una condizione patologica eterogenea e di conseguenza la diagnosi e la gravità di tale patologia non possono essere determinate utilizzando un solo parametro⁶. Le principali variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico), comorbidità, BMI^{1,9-11}.



È, infine, necessario sottolineare che, al di là della spirometria semplice, esistono indagini fisiopatologiche di secondo livello che definiscono ulteriormente il danno funzionale della BPCO. In particolare, la misura di tutti i volumi polmonari (spirometria globale) è utile per valutare il grado di iper-insufflazione polmonare e quello della capacità di diffusione, mediante il “transder” del monossido di carbonio (DLCO) per rivelare la presenza di enfisema polmonare e/o per sospettare una concomitante ipertensione polmonare. Potranno poi essere eseguiti approfondimenti diagnostici con tecniche di imaging.

In sintesi:

- per le **nuove diagnosi**, una spirometria semplice* (indagine di 1° livello) dovrebbe essere eseguita in presenza di un sospetto diagnostico e comunque dopo la risoluzione di una eventuale fase acuta quando il quadro clinico si è stabilizzato. L’esecuzione di una spirometria durante la fase acuta non consente di definire in modo corretto il reale livello di gravità dell’ostruzione.

Il Medico di Medicina Generale che prende in carico il paziente deve valutarlo con una spirometria semplice, eseguita nel setting della Medicina Generale, o inviarlo dallo specialista operante nel Servizio Sanitario Nazionale. I soggetti da sottoporre ad indagine sono quelli a rischio (fumatori o con esposizione ambientale) e che presentino dei sintomi suggestivi della patologia (tosse, secrezioni bronchiali, dispnea). Dopo la valutazione della spirometria semplice, integrata dai dati clinici, il medico (MMG o specialista) avrà gli elementi sufficienti per indirizzare il trattamento secondo le raccomandazioni di seguito riportate. Nel caso la spirometria semplice indirizzi verso un quadro ostruttivo grave o molto grave ($FEV_1 < 50\%$), oppure sia presente un quadro clinico che a prescindere dal valore di FEV_1 sia considerato dal MMG grave per la presenza di importante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni, è opportuno inviare il paziente dallo specialista entro 6 mesi per eseguire indagini di 2° livello, come previsto dai LEA.

- per i **pazienti già in trattamento**
 - a. se la spirometria è già stata eseguita, il valore FEV_1 è da considerare valido per gli eventuali utilizzi prescrittivi;
 - b. si raccomanda che la spirometria venga ripetuta mediamente ogni 2 anni, salvo esigenze cliniche particolari.

*** SPIROMETRIA SEMPLICE**

Test basato sulla sola curva flusso-volume



In caso di ostruzione grave o molto grave ($FEV_1 < 50\%$), o di una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea, è opportuno inviare il paziente dallo specialista per eseguire indagini di 2° livello⁺, come previsto dai LEA.

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La BPCO è una condizione patologica cronica complessa, la cui tendenza è una continua evoluzione verso stadi di maggiore gravità. È quindi di fondamentale importanza da un lato ridurre i sintomi, e in particolare aumentare la tolleranza allo sforzo e dall'altro mettere in atto le misure utili a controllare/rallentare la progressione della malattia, prevenire e trattare le riacutizzazioni e ridurre la mortalità. Le misure atte ad ottenere tale obiettivo sono numerose e sono sia di tipo preventivo sia di tipo terapeutico, farmacologico e non farmacologico¹. È inoltre importante una gestione clinica integrata fra Medicina Generale e Specialistica al fine di garantire una adeguata strategia di prevenzione, l'appropriatezza della diagnosi e della terapia^{3,5}. Tutte le raccomandazioni delle linee guida concordano nel definire la terapia inalatoria con broncodilatatori come cardine del trattamento farmacologico della BPCO stabile. Nonostante le attuali ampie disponibilità di broncodilatatori per via inalatoria e di device, l'aderenza al trattamento nei pazienti con BPCO si attesta, a livello internazionale ed in Italia, intorno al 22-33%, confermando il ben noto basso livello di aderenza alla terapia inalatoria delle principali patologie ostruttive croniche respiratorie^{12,13}. Le raccomandazioni delle principali linee guida in merito alla terapia farmacologica sono tra loro concordi, anche se all'interno di algoritmi diversi. Riassuntivamente si può affermare che:

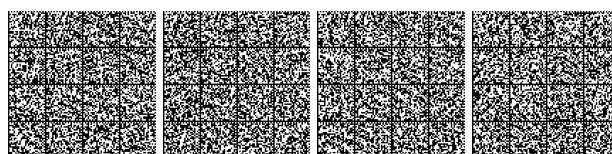
- è indicata una strategia terapeutica "a gradini" correlata alla gravità, con l'aggiunta progressiva di farmaci o l'uso di loro associazioni;
- le principali variabili da considerare nella scelta della terapia inalatoria iniziale, in presenza di un quadro clinico stabile, sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico);
- le scelte successive dipenderanno dalla risposta clinica e dalla tollerabilità del trattamento.

Gli scenari identificati dalle linee guida GOLD¹ e le conseguenti proposte terapeutiche per la terapia **iniziale e di mantenimento** sono le seguenti:

- Gruppo A: nei pazienti con sintomi lievi (mMRC: 0-1 oppure CAT:< 10) e in assenza di riacutizzazione moderata e severa nell'anno precedente, si raccomanda una terapia con un

⁺ SPIROMETRIA GLOBALE

Test che comprende la misurazione dei volumi polmonari assoluti, in particolare volume residuo e capacità funzionale residua, e la diffusione del monossido di carbonio (DLCO). Queste misure servono a valutare i livelli di iperinflazione, intrappolamento aereo ed enfisema⁴



broncodilatatore long acting (LABA o LAMA) o un broncodilatatore short acting, solo in pazienti con dispnea molto occasionale.

- Gruppo B: nei pazienti sintomatici (mMRC: ≥ 2 oppure CAT: ≥ 10) e in assenza di riacutizzazione moderata e severa, è raccomandata la terapia con doppia broncodilatazione LABA + LAMA^{1,14};
- Gruppo E: nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni (storia annuale di almeno 1 riacutizzazione moderata o severa nei precedenti 12 mesi) si raccomanda il trattamento con doppia terapia broncodilatatrice LABA + LAMA; nei pazienti con livello di eosinofili ematici $\geq 300/\mu\text{L}$ si raccomanda l'utilizzo dell'ICS. La presenza di eosinofili suggerisce un tipo di flogosi, che necessita del trattamento con la triplice, che secondo le evidenze emerse da due ampi studi clinici randomizzati, IMPACT¹⁵ ed ETHOS¹⁶⁻¹⁸, riducono la mortalità per tutte le cause rispetto alla duplice terapia inalatoria con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Trattamento successivo in caso di mancata o insufficiente risposta clinica

Verificata la compliance, la corretta tecnica inalatoria e le strategie terapeutiche non farmacologiche, è prevista una escalation della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle comorbidità e non più dal gruppo (ABE).

▪ Se l'obiettivo è ridurre la dispnea:

1° step: da LABA o LAMA passare a LABA+LAMA

2° step: in caso di mancata risposta clinica a seguito dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, si consiglia di:

- cambiare il dispositivo inalatore o le molecole
- Implementare o intensificare il/i trattamento/i non farmacologico/i
- Indagare (e trattare) in modo appropriato altre cause di dispnea

▪ Se l'obiettivo è ridurre le riacutizzazioni, o le riacutizzazioni con dispnea:

1. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA se eosinofili plasmatici $< 300 \text{ cell}/\mu\text{L}$.

1a. In caso di persistenza delle riacutizzazioni, passare da duplice a triplice (LABA+LAMA+ICS) se eosinofili plasmatici $\geq 100 \text{ cell}/\mu\text{L}$.

2a. In caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici $< 100 \text{ cell}/\mu\text{L}$ considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina.

2. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici $\geq 300 \text{ cell}/\mu\text{L}$; in caso di persistenza di riacutizzazioni, considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina o farmaci biologici autorizzati e rimborsati dal SSN.

Raccomandazioni delle LG GOLD per i pazienti attualmente in trattamento con LABA+ICS

- a. continuare il trattamento in caso di non recenti riacutizzazioni; se la sintomatologia persiste, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA+ICS



- b. considerare il passaggio a LABA+LAMA in caso di assenza di rilevante storia di esacerbazioni
- c. in caso di recenti e/o attuali riacutizzazioni, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA (se eosinofili plasmatici <100 cell/ μ L) o LABA+LAMA+ICS (se eosinofili plasmatici ≥ 100 cell/ μ L)

Considerare una de-escalation (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite o di altri effetti collaterali significativi, di indicazione iniziale inappropriata o in assenza di risposta a ICS^{1,19-20}.

GLI EROGATORI

L'uso appropriato dei dispositivi inalatori è fondamentale per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio della terapia inalatoria e garantire l'efficacia del trattamento. Una revisione della letteratura dall'American College of Chest Physicians e dall'American College of Asthma, Allergy and Immunology (ACCP/ACAAI)²¹ ha evidenziato la sostanziale sovrapponibilità dei diversi erogatori in termini di efficacia, pur avendo una diversa complessità di utilizzo. Le linee guida GOLD¹ ribadiscono che nessuno degli RCT condotti ha dimostrato la superiorità di un erogatore rispetto ad un altro e che la scelta deve essere fatta dal clinico, sulla base delle caratteristiche e delle preferenze del paziente, al fine di ottimizzare la somministrazione del medicinale. Affermano inoltre che è stata dimostrata una correlazione tra errato utilizzo del device e controllo dei sintomi della BPCO, sottolineando che in nessun caso, indipendentemente dal device utilizzato, il paziente può essere esentato da una formazione sulla corretta tecnica inalatoria. Si può quindi affermare che un adeguato training sull'utilizzo del device, che includa anche dimostrazioni pratiche e re-check periodici, rappresenta la migliore garanzia di efficacia ed aderenza al trattamento²².

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La gestione globale della BPCO richiede un approccio complesso ed un costante monitoraggio del paziente, al fine di controllare i sintomi, ridurre la frequenza, la gravità delle riacutizzazioni e il rischio di ospedalizzazione. Garantire un trattamento non-farmacologico complementare al trattamento farmacologico, identificare e ridurre l'esposizione ai fattori di rischio, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria dei farmaci, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare, indagare e trattare attivamente le co-morbilità, sono elementi sostanziali nella corretta strategia di gestione del paziente affetto da BPCO.



Bibliografia

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2026. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
2. National Institute of Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Published date: December 2018, update: July 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>.
3. La gestione clinica integrata della BPCO rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2014;1:5-19 Disponibile online: www.aimarnet.it; www.aiponet.it; www.simernet.it; www.simg.it.
4. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expertbased diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; 13(1): 13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309369>.
5. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax* 2014; 69(5): 409-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525095>.
6. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J* 2018; 51(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449425>.
7. Van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV₁/FVC in COPD: patient- reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; 13(1): 41-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583891>.
8. Saint-Pierre M, Ladha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE, Neder JA. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV₁/FVC Ratio? *Chest*. 2019 Sep;156(3):497-506. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.001. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768928.
9. Bettoncelli G. et al: The clinical and integrated management of COPD. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014; 9:25.
10. Celli B R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD *Eur Respir J* 2015; 45: 879-905.
11. Miravittles M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:247-57.
12. Mäkelä MJ et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013; 107:1481-90.



13. L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale anno 2023. Roma Agenzia italiana del farmaco 2024. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2023>.
14. Maltais, François et al. "Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial." *Respiratory research* vol. 20,1 238. 30 Oct. 2019, doi:10.1186/s12931-019-1193-9.
15. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18):1671-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352>.
16. Rabe, Klaus F et al. "Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD." *The New England journal of medicine* vol. 383,1 (2020): 35-48. doi:10.1056/NEJMoa1916046.
17. Lipson, David A et al. "Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD." *The New England journal of medicine* vol. 378,18 (2018): 1671-1680. doi:10.1056/NEJMoa1713901.
18. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(12): 1508-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162970>.
19. Yang, Ian A et al. "Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2012,7 CD002991. 11 Jul. 2012, doi:10.1002/14651858.CD002991.pub3.
20. Leitaio Filho, Fernando Sergio et al. "Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM)." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 204,10 (2021): 1143-1152. doi:10.1164/rccm.202102-0289OC
21. Dolovich M.B. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of chest physicians/American College of asthma, Allergy, and Immunology, *Chest* 2005; 127:335-71.
22. Lavorini F et al. Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SIMeR). *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 34:25-30.



ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Plavix».

Estratto determina IP n. 359 del 28 maggio 2026

Descrizione del medicinale da importare e attribuzione del numero di identificazione: al medicinale PLAVIX «75 mg film-coated tablet», 28 tablets autorizzato dall'European medicines agency - EMA e identificato con n. EU/1/98/069/001, sono assegnati i seguenti dati identificativi nazionali.

Importatore: Abacus Medicine A/S con sede legale in Kalvebod Brygge 35 - Copenhagen V 1620 - Copenhagen.

Confezione: PLAVIX «75» 28 compresse film rivestite 75 mg in blister. Codice A.I.C.: 053071015 (in base 10) 1LMM57 (in base 32).

Forma farmaceutica: compresse film rivestite.

Composizione:

ogni compressa contiene:

principio attivo: 75 mg di clopidogrel;

eccipienti:

nucleo della compressa: manitolo (E421), olio di ricino idrogenato, cellulosa microcristallina, macrogol 6000 e idrossipropil-cellulosa a basso grado di sostituzione;

rivestimento della compressa: lattosio monoidrato (zucchero del latte), ipromellosa (E464), triacetina (E1518), ferro ossido rosso (E 172), titanio diossido (E 171);

agente lucidante: cera carnauba.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Confezione: PLAVIX «75» 28 compresse film rivestite 75 mg in blister.

Codice A.I.C.: 053071015.

Classe di rimborsabilità: Cnn.

Classificazione ai fini della fornitura

Confezione: PLAVIX «75» 28 compresse film rivestite 75 mg in blister.

Codice A.I.C.: 053071015.

RR - medicinale soggetto a prescrizione medica.

Stampati

Le confezioni del medicinale importato devono essere poste in commercio con gli stampati conformi ai testi approvati dall'EMA con l'indicazione nella parte di pertinenza nazionale dei dati di identificazione di cui alla presente determina.

In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Farmacovigilanza e gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse

Il titolare dell'AIP è tenuto a comunicare al titolare dell'A.I.C. del medicinale importato, l'avvenuto rilascio dell'AIP e le eventuali segnalazioni di sospetta reazione avversa di cui è venuto a conoscenza, così da consentire allo stesso di assolvere gli obblighi di farmacovigilanza.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

26A03140

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Aerius».

Estratto determina IP n. 360 del 28 maggio 2026

Descrizione del medicinale da importare e attribuzione del numero di identificazione: al medicinale AERIUS 5 mg film-coated tablet - 20 tablets autorizzato dall'European medicines agency - EMA e identificato con n. EU/1/00/160/009, sono assegnati i seguenti dati identificativi nazionali.

Importatore: GMM Farma S.r.l. con sede legale in via Lambretta n. 2 - 20054 Segrate.

Confezione: AERIUS 5 mg 20 compresse rivestite con film uso orale.

Codice A.I.C.: 053059010 (in base 10) 1LM7G2 (in base 32).

Forma farmaceutica: compressa rivestita con film.

Principio attivo: desloratadina 5 mg.

Eccipienti: calcio idrogeno fosfato diidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, talco. Il rivestimento delle compresse contiene un film (contenente lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 «Aerius compresse contiene lattosio»), ipromellosa, titanio diossido, macrogol 400, indigotina (E132)), un rivestimento trasparente (contenente ipromellosa, macrogol 400), cera carnauba, cera bianca.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Confezione: AERIUS 5 mg 20 compresse rivestite con film uso orale.

Codice A.I.C.: 053059010.

Classe di rimborsabilità: Cnn.

Classificazione ai fini della fornitura

Confezione: AERIUS 5 mg 20 compresse rivestite con film uso orale.

Codice A.I.C.: 053059010.

RR - medicinale soggetto a prescrizione medica.

Stampati

Le confezioni del medicinale importato devono essere poste in commercio con gli stampati conformi ai testi approvati dall'EMA con l'indicazione nella parte di pertinenza nazionale dei dati di identificazione di cui alla presente determina.

In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Farmacovigilanza e gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse

Il titolare dell'AIP è tenuto a comunicare al titolare dell'A.I.C. del medicinale importato, l'avvenuto rilascio dell'AIP e le eventuali segnalazioni di sospetta reazione avversa di cui è venuto a conoscenza, così da consentire allo stesso di assolvere gli obblighi di farmacovigilanza.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

26A03141



Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Effimia»

Estratto determina IP n. 361 del 28 maggio 2026

Descrizione del medicinale da importare e attribuzione del numero di identificazione: è autorizzata l'importazione parallela del medicinale CIBEL 0,250 mg/0,035 mg, comprimés 273 U.P. dal Belgio con numero di autorizzazione BE571440, intestato alla società Effik Benelux Sa The Crescent - Lenniksebaan 451 Route De Lennik 1070 Anderlecht (Bruxelles) - Belgio e prodotto da Delpharm Lille Sas Parc D'Activités Roubaix-Est 22 Rue De Toufflers CS 50070 59452 Lys-Lez-Lannoy Francia e da Effik Batiment, «Le Newton» 9-11, Rue Jeanne Braconnier 92366 Meudon La Foret Francia, con le specificazioni di seguito indicate a condizione che siano valide ed efficaci al momento dell'entrata in vigore della presente determina.

Importatore: BB Farma S.r.l. con sede legale in viale Europa, 160 - 21017 Samarate (VA).

Confezione: EFFIMIA - «0,250 mg/0,035 mg compresse» - 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL - codice A.I.C. n.: 053070025 (in base 10) 1LML69 (in base 32).

Forma farmaceutica: compressa.

Composizione: ogni compressa contiene:

principio attivo: 0,250 mg di norgestimato e 0,035 mg di etinilestradiolo;

eccipienti: lattosio, magnesio stearato (E470b), amido pregelatinizzato, crospovidone (E1202) e carminio d'indaco (E132).

Officine di confezionamento secondario:

BB Farma S.r.l. - viale Europa 160, Samarate, 21017, Italia;

S.C.F. S.r.l. - via F. Barbarossa, 7 - 26824 Cavenago D'Adda - LO.

Pricetag AD Business Center Serdica, 2E Ivan Geshov blvd. 1000 Sofia (Bulgaria).

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Confezione: EFFIMIA - «0,250 mg/0,035 mg compresse» - 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL - codice A.I.C. n.: 053070025 - classe di rimborsabilità: C.

Classificazione ai fini della fornitura

Confezione: EFFIMIA - «0,250 mg/0,035 mg compresse» - 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL - codice A.I.C. n.: 053070025 - RR - medicinale soggetto a prescrizione medica.

Stampati

Le confezioni del medicinale importato devono essere poste in commercio con etichette e foglio illustrativo conformi al testo in italiano allegato e con le sole modifiche di cui alla presente determina e in linea con quanto previsto dal decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 31 del 7 febbraio 2025, recante l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, in materia di sicurezza sull'imballaggio dei medicinali per uso umano. Il foglio illustrativo dovrà riportare il produttore responsabile del rilascio relativo allo specifico lotto importato, come indicato nel foglio illustrativo originale. L'imballaggio esterno deve indicare in modo inequivocabile l'officina presso la quale il titolare AIP effettua il confezionamento secondario. Sono fatti salvi i diritti di proprietà industriale e commerciale del titolare del marchio e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi eventuali marchi grafici presenti negli stampati, come simboli o emblemi; l'utilizzo improprio del marchio, in tutte le forme previste dalla legge, rimane esclusiva responsabilità dell'importatore parallelo.

Farmacovigilanza e gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse

Il titolare dell'AIP è tenuto a comunicare al titolare dell'A.I.C. nel Paese dell'Unione europea/Spazio economico europeo da cui il medicinale viene importato, l'avvenuto rilascio dell'AIP e le eventuali segnalazioni di sospetta reazione avversa di cui è venuto a conoscenza, così da consentire allo stesso di assolvere gli obblighi di farmacovigilanza.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

26A03142

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Fluimucil mucolitico».

Estratto determina IP n. 362 del 28 maggio 2026

Descrizione del medicinale da importare e attribuzione del numero di identificazione: è autorizzata l'importazione parallela del medicinale FLUIMUCIL Hustenlöser Akut 600 mg Brausetabletten 10 U.P. dalla Germania con numero di autorizzazione 32364.02.00, intestato alla società Zambon GmbH Lietzenburger Straße 99 10707 Berlin (Germania) e prodotto da Zambon S.p.a. via della Chimica 9 - 36100 Vicenza Italia, con le specificazioni di seguito indicate a condizione che siano valide ed efficaci al momento dell'entrata in vigore della presente determina.

Importatore: BB Farma S.r.l., con sede legale in viale Europa, 160 - 21017 Samarate (VA).

Confezione: FLUIMUCIL MUCOLITICO «600 mg compresse effervescenti» 10 compresse in blister AL/PE-PA/AL/PE.

Codice A.I.C.: 053076016 (in base 10) 1LMS1J (in base 32).

Forma farmaceutica: compressa effervescente.

Composizione: ogni compressa contiene:

principio attivo: N-acetilcisteinamg 600 mg;

eccipienti: sodio bicarbonato, acido citrico, aroma limone (contenente glucosio), aspartame (E951).

Modificare l'avvertenza relativa al sodio riportata al paragrafo 2 del foglio illustrativo come di seguito riportato:

FLUIMUCIL MUCOLITICO contiene sodio.

Questo medicinale contiene 157,9 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per compressa effervescente. Questo equivale a 7,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Inserire al paragrafo 5 «Come conservare FLUIMUCIL MUCOLITICO» del foglio illustrativo e sul confezionamento secondario: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Modificare la «Descrizione dell'aspetto di FLUIMUCIL MUCOLITICO e contenuto della confezione» al paragrafo 6 del foglio illustrativo, come di seguito riportato:

FLUIMUCIL MUCOLITICO 600 mg compresse effervescenti bianche, rotonde, in blister alluminio-plastica.

Scatola da 10 compresse.

Officine di confezionamento secondario:

Pricetag AD Business Center Serdica, 2E Ivan Geshov blvd. 1000 Sofia (Bulgaria).

S.C.F. S.r.l., via F. Barbarossa, 7 - 26824 Cavenago d'Adda (LO).

BB Farma S.r.l., viale Europa 160, Samarate, 21017, Italia.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Confezione: FLUIMUCIL MUCOLITICO «600 mg compresse effervescenti» 10 compresse in blister AL/PE-PA/AL/PE.

Codice A.I.C.: 053076016.

Classe di rimborsabilità: C-bis.

Classificazione ai fini della fornitura

Confezione: FLUIMUCIL MUCOLITICO «600 mg compresse effervescenti» 10 compresse in blister AL/PE-PA/AL/PE.

Codice A.I.C.: 053076016.

OTC - medicinali non soggetti a prescrizione medica da banco

Stampati

Le confezioni del medicinale importato devono essere poste in commercio con etichette e foglio illustrativo conformi al testo in italiano allegato e con le sole modifiche di cui alla presente determina e in linea con quanto previsto dal decreto legislativo 6 febbraio 2025,



n. 10, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 31 del 7 febbraio 2025, recante l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, in materia di sicurezza sull'imballaggio dei medicinali per uso umano. Il foglio illustrativo dovrà riportare il produttore responsabile del rilascio relativo allo specifico lotto importato, come indicato nel foglio illustrativo originale. L'imballaggio esterno deve indicare in modo inequivocabile l'officina presso la quale il titolare A.I.P. effettua il confezionamento secondario. Sono fatti salvi i diritti di proprietà industriale e commerciale del titolare del marchio e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi eventuali marchi grafici presenti negli stampati, come simboli o emblemi; l'utilizzo improprio del marchio, in tutte le forme previste dalla legge, rimane esclusiva responsabilità dell'importatore parallelo.

*Farmacovigilanza e gestione delle segnalazioni
di sospette reazioni avverse*

Il titolare dell'A.I.P. è tenuto a comunicare al titolare dell'A.I.C. nel Paese dell'Unione europea/Spazio economico europeo da cui il medicinale viene importato, l'avvenuto rilascio dell'A.I.P. e le eventuali segnalazioni di sospetta reazione avversa di cui è venuto a conoscenza, così da consentire allo stesso di assolvere gli obblighi di farmacovigilanza.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

26A03143

**Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale
per uso umano «Pantorc»**

Estratto determina IP n. 363 del 28 maggio 2026

Descrizione del medicinale da importare e attribuzione del numero di identificazione: è autorizzata l'importazione parallela del medicinale CONTROLOC 40 MG ŽELUČANOOTPORNE TABLETE 28 Tablete dalla Croazia con numero di autorizzazione HR-H-742662037-02, intestato alla società Takeda Pharmaceuticals Croatia D.O.O. Ivana Lučića 2A 10 000 Zagreb e prodotto da Takeda GmbH, Lehnitzstrasse 70-98, 16515 Oranienburg, Germania, con le specificazioni di seguito indicate a condizione che siano valide ed efficaci al momento dell'entrata in vigore della presente determina.

Importatore: Farmed S.r.l. con sede legale in via Cavallerizza A Chiaia, 8 - 80121 Napoli (NA).

Confezione: PANTORC «40 mg compresse gastroresistenti» 28 compresse in blister OPA/AL/PE/AL.

Codice A.I.C.: 043170087 (in base 10) 195G97(in base 32).

Forma farmaceutica: compressa gastroresistente.

Composizione: ogni compressa gastroresistente contiene:

principio attivo: 40 mg di pantoprazolo (come sodio sesquidrato);
eccipienti: nucleo: sodio carbonato (anidro), mannitolo, crospovidone, povidone K90, calcio stearato;

rivestimento: ipromellosa, povidone K25, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), glicole propilenico (E1520), acido metacrilico-etilacrilato copolimero (1:1), polisorbato 80, sodio laurilsolfato, trietilcitrate;

inchiostro di stampa: gommalacca, ossido di ferro rosso, nero e giallo (E172), ammoniaca soluzione concentrata.

Modificare la «Descrizione dell'aspetto di Pantorc e contenuto della confezione» riportata al paragrafo 6 del foglio illustrativo, relativamente alla descrizione delle confezioni, come di seguito indicato:

confezioni: flaconi (contenitore in polietilene ad alta densità con tappo a vite in polietilene a bassa densità) e blister (blister OPA/AL/PE//AL) senza rinforzo in cartone o con rinforzo in cartone (blister portafoglio).

Officine di confezionamento secondario:

S.C.F. S.r.l. via F. Barbarossa n. 7 - 26824 Cavenago D'Adda - (LO);

Columbus Pharma S.r.l. via dell'Artigianato n. 1 20032 - Corzano (MI);

De Salute S.r.l. via Biasini n. 26 - 26015 Soresina (CR);

GXO Logistics Pharma Italy S.p.a. via Amendola n. 1 - 20049 Calepio di Settala (MI);

Medezin Sp. z o.o. Ul. Ksiedza Kazimierza Janika 14, Konstantynów Łódzki, 95-050, Polonia.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Confezione: PANTORC «40 mg compresse gastroresistenti» 28 compresse in blister OPA/AL/PE/AL.

Codice A.I.C.: 043170087.

Classe di rimborsabilità: Cnn.

Classificazione ai fini della fornitura

Confezione: PANTORC «40 mg compresse gastroresistenti» 28 compresse in blister OPA/AL/PE/AL.

Codice A.I.C.: 043170087.

RR – medicinale soggetto a prescrizione medica.

Stampati

Le confezioni del medicinale importato devono essere poste in commercio con etichette e foglio illustrativo conformi al testo in italiano allegato e con le sole modifiche di cui alla presente determina e in linea con quanto previsto dal decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 31 del 7 febbraio 2025, recante l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, in materia di sicurezza sull'imballaggio dei medicinali per uso umano. Il foglio illustrativo dovrà riportare il produttore responsabile del rilascio relativo allo specifico lotto importato, come indicato nel foglio illustrativo originale. L'imballaggio esterno deve indicare in modo inequivocabile l'officina presso la quale il titolare AIP effettua il confezionamento secondario. Sono fatti salvi i diritti di proprietà industriale e commerciale del titolare del marchio e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi eventuali marchi grafici presenti negli stampati, come simboli o emblemi; l'utilizzo improprio del marchio, in tutte le forme previste dalla legge, rimane esclusiva responsabilità dell'importatore parallelo.

*Farmacovigilanza e gestione delle segnalazioni
di sospette reazioni avverse*

Il titolare dell'AIP è tenuto a comunicare al titolare dell'A.I.C. nel Paese dell'Unione europea/Spazio economico europeo da cui il medicinale viene importato, l'avvenuto rilascio dell'AIP e le eventuali segnalazioni di sospetta reazione avversa di cui è venuto a conoscenza, così da consentire allo stesso di assolvere gli obblighi di farmacovigilanza.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

26A03144

**Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale
per uso umano, a base di piperacillina/tazobactam, «Piperacillina/Tazobactam Hikma».**

Estratto determina AAM/A.I.C. n. 183 dell'11 giugno 2026

Codice pratica: MCA/2020/194.

Procedura europea n. AT/H/1150/001-002/DC.

È autorizzata l'immissione in commercio del medicinale PIPE-RACILLINA/TAZOBACTAM HIKMA, le cui caratteristiche sono ripilotate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), foglio illustrativo (FI) ed etichette (Eti), parti integranti della determina di cui al presente estratto, nella forma farmaceutica, dosaggi e confezioni alle condizioni e con le specificazioni di seguito indicate.

Titolare A.I.C.: Hikma Farmaceutica (Portugal) S.A., con sede legale e domicilio fiscale in Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B, Fervença, 2705-906 Terrugem SNT, Portogallo (PT).

Confezioni:

«2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione» 1 flaconcino in vetro da 2,25 g – A.I.C. n. 049145016 (in base 10) 1GVT5S (in base 32);

«2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione» 10 flaconcini in vetro da 2,25 g – A.I.C. n. 049145028 (in base 10) 1GVT64 (in base 32);

«2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione» 50 flaconcini in vetro da 2,25 g – A.I.C. n. 049145030 (in base 10) 1GVT66 (in base 32);



«4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione» 1 flaconcino in vetro da 4,5 g – A.I.C. n. 049145042 (in base 10) 1GVT6L (in base 32);

«4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione» 10 flaconcini in vetro da 4,5 g – A.I.C. n. 049145055 (in base 10) 1GVT6Z (in base 32);

«4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione» 50 flaconcini in vetro da 4,5 g – A.I.C. n. 049145067 (in base 10) 1GVT7C (in base 32).

Principi attivi: piperacillina e tazobactam.

Produttore responsabile del rilascio dei lotti: Laboratorio Reig Jofre S.A., Calle Del Jarama 111 Poligono Industrial, Toledo, 45007, Spagna.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Per tutte le confezioni sopra indicate è adottata la seguente classificazione ai fini della rimborsabilità.

Classificazione ai fini della rimborsabilità: apposita sezione della classe di cui all'art. 8, comma 10, lettera c) della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, denominata classe C (nn).

Classificazione ai fini della fornitura

Confezione: «2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione» 1 flaconcino in vetro da 2,25 g – A.I.C. n. 049145016 (in base 10) 1GVT5S (in base 32).

Per la confezione sopra riportata è adottata la seguente classificazione ai fini della fornitura.

Classificazione ai fini della fornitura: RR – Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Confezione: «4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione» 1 flaconcino in vetro da 4,5 g – A.I.C. n. 049145042 (in base 10) 1GVT6L (in base 32).

Per la confezione sopra riportata è adottata la seguente classificazione ai fini della fornitura.

Classificazione ai fini della fornitura: RNRL - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: internista e infettivologo.

Confezioni:

«2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione» 10 flaconcini in vetro da 2,25 g – A.I.C. n. 049145028 (in base 10) 1GVT64 (in base 32);

«2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione» 50 flaconcini in vetro da 2,25 g – A.I.C. n. 049145030 (in base 10) 1GVT66 (in base 32);

«4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione» 10 flaconcini in vetro da 4,5 g – A.I.C. n. 049145055 (in base 10) 1GVT6Z (in base 32);

«4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione» 50 flaconcini in vetro da 4,5 g – A.I.C. n. 049145067 (in base 10) 1GVT7C (in base 32).

Per le confezioni sopra riportate è adottata la seguente classificazione ai fini della fornitura.

Classificazione ai fini della fornitura: OSP - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o ambiente ad esso assimilabile.

Stampati

Le confezioni del medicinale devono essere poste in commercio con etichette e fogli illustrativi conformi al testo allegato alla determina, di cui al presente estratto.

È approvato il riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato alla determina, di cui al presente estratto.

Nel caso in cui la scheda per il paziente (*Patient Card*, PC) sia inserita all'interno della confezione o apposta sul lato esterno della stessa è considerata parte integrante delle informazioni sul prodotto e della determina di cui al presente estratto.

In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi

dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Tutela di mercato

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'A.I.C. abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Tutela brevettuale

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Il titolare dell'A.I.C. è altresì responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, in virtù del quale non sono incluse negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza – PSUR

Al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non è richiesta per questo medicinale. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve controllare periodicamente se l'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD), di cui all'art. 107-quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dell'Agenzia europea dei medicinali, preveda la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale. In tal caso il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale in accordo con l'elenco EURD.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a porre in essere le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel Piano di gestione del rischio (RMP).

Validità dell'autorizzazione

L'autorizzazione ha validità fino alla data comune di rinnovo europeo 8 ottobre 2030, come indicata nella notifica di fine procedura (EoP) trasmessa dallo stato membro di riferimento (RMS).

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

26A03164



**Revoca, su rinuncia, dell'autorizzazione all'immissione in commercio
del medicinale per uso umano «Hederix Plan»**

Con la determina n. aRM - 100/2026 - 143 del 15 giugno 2026 è stata revocata, ai sensi dell'art. 38, comma 9, del decreto legislativo n. 219/2006, su rinuncia della Laboratorio Farmaceutico Sit Specialita Igienico Terapeutiche S.r.l., l'autorizzazione all'immissione in commercio del sottoelencato medicinale, nelle confezioni indicate:

medicinale: HEDERIX PLAN;

confezioni numeri:

007645056 - descrizione: «6 mg/ml + 45 mg/ml gocce orali, soluzione» - 1 flacone 30 ml;

007645070 - descrizione: «10 m + 180 mg supposte» - 10 supposte;

007645082 - descrizione: «40 mg + 360 mg supposte» - 10 supposte.

Qualora nel canale distributivo fossero presenti scorte del medicinale revocato, in corso di validità, le stesse potranno essere smaltite entro e non oltre centottanta giorni dalla data di pubblicazione della presente determina.

26A03165

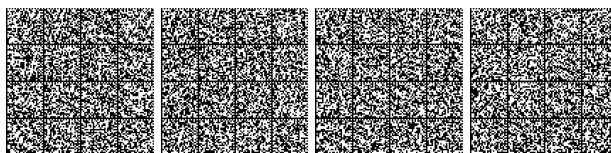
ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA

Indici dei prezzi al consumo per le famiglie di operai e impiegati, relativi al mese di maggio 2026, che si pubblicano ai sensi dell'articolo 81 della legge 27 luglio 1978, n. 392 (Disciplina delle locazioni di immobili urbani), ed ai sensi dell'articolo 54 della legge del 27 dicembre 1997, n. 449 (Misure per la stabilizzazione della finanza pubblica).

Gli indici dei prezzi al consumo per le famiglie di operai e impiegati, senza tabacchi, relativi ai singoli mesi del 2025 e 2026 e le loro variazioni rispetto agli indici relativi al corrispondente mese dell'anno precedente e di due anni precedenti risultano:

A N N I e M E S I	INDICI	Variazioni percentuali rispetto al corrispondente periodo	
		dell' anno precedente	di due anni precedenti
2025 Maggio	(Base 2015=100) 121,2	1,4	2,2
Giugno	121,3	1,5	2,3
Luglio	121,8	1,5	2,6
Agosto	121,8	1,4	2,3
Settembre	121,7	1,4	2,0
Ottobre	121,4	1,1	1,8
Novembre	121,3	1,0	2,2
Dicembre	121,5	1,1	2,2
<i>Media</i>	<i>121,4</i>		
Coefficiente di raccordo tra le basi	(Base 2025=100) 1,214		
2026 Gennaio	100,4	0,8	2,2
Febbraio	100,9	1,1	2,7
Marzo	101,5	1,5	3,2
Aprile	102,5	2,6	4,3
Maggio	102,8	3,0	4,4

26A03169



**MINISTERO DEL LAVORO
E DELLE POLITICHE SOCIALI****Approvazione delle modifiche allo statuto adottate dal consiglio di amministrazione dell'Ente nazionale di previdenza per gli addetti e gli impiegati in agricoltura, in data 10 dicembre 2025.**

Con decreto del Ministro del lavoro e delle politiche sociali di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze in data 29 maggio 2026, ai sensi e per gli effetti dell'art. 3, comma 2, lettera *a*), del decreto legislativo 30 giugno 1994, n. 509, sono state approvate le modifiche allo statuto, nel testo di cui all'allegato «B» al rogito del notaio Clarissa Fonda iscritto nel Collegio notarile dei Distretti notarili riuniti di Roma, Velletri e Civitavecchia (rep. n. 4516; racc. n. 3128), adottate dal consiglio di amministrazione dell'ENPAIA con delibera del 10 dicembre 2025.

26A03166**Approvazione delle modifiche allo statuto adottate dall'Assemblea nazionale dei delegati dell'Ente nazionale di previdenza e assistenza veterinari, in data 30 novembre 2025.**

Con decreto del Ministro del lavoro e delle politiche sociali di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze in data 28 maggio 2026, ai sensi e per gli effetti dell'art. 3, comma 2, let-

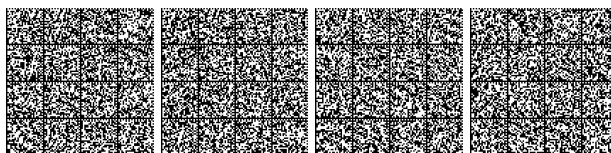
tera *a*), del decreto legislativo 30 giugno 1994, n. 509, sono state approvate le modifiche allo statuto, nel testo di cui all'allegato «E» al rogito del notaio Alessandro Armenio iscritto nel collegio notarile del distretto di Bari (rep. n. 19.261 – racc. n. 10.702) adottate dall'assemblea nazionale dei delegati dell'ENPAV con delibera del 30 novembre 2025.

26A03167**Approvazione delle modifiche al regolamento per le elezioni dei delegati provinciali adottate dall'Assemblea nazionale dei delegati dell'Ente nazionale di previdenza e assistenza veterinari, con delibera n. 3/IIAN in data 30 novembre 2025.**

Con nota del Ministero del lavoro e delle politiche sociali n. 0006604/VET-L-133 dell'8 giugno 2026 sono state approvate, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 1994, n. 509, di concerto con il Ministero dell'economia e delle finanze, le modifiche al regolamento per le elezioni dei Delegati provinciali, adottate dall'Assemblea nazionale dei delegati dell'ENPAV con delibera n. 3/IIAN in data 30 novembre 2025.

26A03168MARGHERITA CARDONA ALBINI, *redattore*DELIA CHIARA, *vice redattore*

(WI-GU-2026-GU1-144) Roma, 2026 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A.



MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- presso il punto vendita dell'Istituto in piazza G. Verdi, 1 - 00198 Roma ☎ 06-8549866**
- presso le librerie concessionarie riportate nell'elenco consultabile sui siti www.ipzs.it e www.gazzettaufficiale.it**

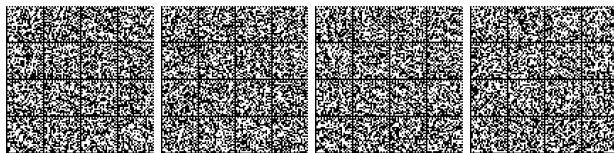
L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A.
Vendita Gazzetta Ufficiale
Via Salaria, 691
00138 Roma
fax: 06-8508-3466
e-mail: informazioni@gazzettaufficiale.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando i dati fiscali (codice fiscale e partita IVA, se titolari) obbligatori secondo il DL 223/2007. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.



pagina bianca pagina bianca pagina bianca pagina bianca



GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO (salvo conguaglio)
validi a partire dal 1° GENNAIO 2024

GAZZETTA UFFICIALE – PARTE I (legislativa)

CANONE DI ABBONAMENTO

Tipo A	<u>Abbonamento ai fascicoli della Serie Generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:</u> (di cui spese di spedizione € 257,04)* (di cui spese di spedizione € 128,52)*	- annuale €	438,00
		- semestrale €	239,00
Tipo B	<u>Abbonamento ai fascicoli della 1ª Serie Speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:</u> (di cui spese di spedizione € 19,29)* (di cui spese di spedizione € 9,64)*	- annuale €	68,00
		- semestrale €	43,00
Tipo C	<u>Abbonamento ai fascicoli della 2ª Serie Speciale destinata agli atti della UE:</u> (di cui spese di spedizione € 41,27)* (di cui spese di spedizione € 20,63)*	- annuale €	168,00
		- semestrale €	91,00
Tipo D	<u>Abbonamento ai fascicoli della 3ª Serie Speciale destinata alle leggi e regolamenti regionali:</u> (di cui spese di spedizione € 15,31)* (di cui spese di spedizione € 7,65)*	- annuale €	65,00
		- semestrale €	40,00
Tipo E	<u>Abbonamento ai fascicoli della 4ª serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:</u> (di cui spese di spedizione € 50,02)* (di cui spese di spedizione € 25,01)*	- annuale €	167,00
		- semestrale €	90,00
Tipo F	<u>Abbonamento ai fascicoli della Serie Generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:</u> (di cui spese di spedizione € 383,93)* (di cui spese di spedizione € 191,46)*	- annuale €	819,00
		- semestrale €	431,00

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A ed F comprende gli indici mensili

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI (oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita: serie generale	€	1,00
serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
fascicolo serie speciale, <i>concorsi</i> , prezzo unico	€	1,50
supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II

(di cui spese di spedizione € 40,05)*	- annuale €	86,72
(di cui spese di spedizione € 20,95)*	- semestrale €	55,46

Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione) € 1,01 (€ 0,83+IVA)

Sulle pubblicazioni della Parte II viene imposta I.V.A. al 22%. Si ricorda che in applicazione della legge 190 del 23 dicembre 2014 articolo 1 comma 629, gli enti dello Stato ivi specificati sono tenuti a versare all'Istituto solo la quota imponibile relativa al canone di abbonamento sottoscritto. Per ulteriori informazioni contattare la casella di posta elettronica editoria@ipzs.it.

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo	€	190,00
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni – SCONTO 5%	€	180,50
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€	18,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

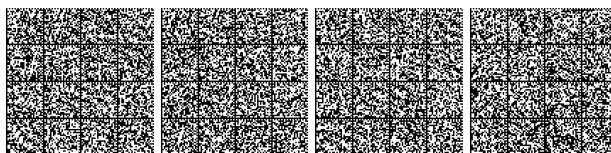
Per l'estero, i prezzi di vendita (in abbonamento ed a fascicoli separati) anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale, i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi anche ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso.

Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli vengono stabilite di volta in volta in base alle copie richieste.

Eventuali fascicoli non recapitati potranno essere forniti gratuitamente entro 60 giorni dalla data di pubblicazione del fascicolo. Oltre tale periodo questi potranno essere forniti soltanto a pagamento.

N.B. – La spedizione dei fascicoli inizierà entro 15 giorni dall'attivazione da parte dell'Ufficio Abbonamenti Gazzetta Ufficiale.
RESTANO CONFERMATI GLI SCONTI COMMERCIALI APPLICATI AI SOLI COSTI DI ABBONAMENTO

* tariffe postali di cui alla Legge 27 febbraio 2004, n. 46 (G.U. n. 48/2004) per soggetti iscritti al R.O.C





* 4 5 - 4 1 0 1 0 0 2 6 0 6 2 4 *

€ 1,00

